

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



02 077184

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Clasificación 02077184 00000000 Folios 185
Fecha (MM/AA) 2002-02-28 15 12:43
Tipo : 811 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAC
pendencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre

RANBAXY LABORATORIES LIMITED

Dirección

19 Nehru Place 110 019 New Delhi Delhi,
India

Nacionalidad o Domicilio

DELHI, INDIA

Lugar de Constitución

DELHI, INDIA

Teléfono

3123600

Fax

3122410

E-mail

general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

CC

☐

NIT

☐

CE

☐

Otro

☒

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre

DARIO CARDENAS NAVAS

Dirección

Carrera 7 No 71- 52 Torre B Piso 9

Teléfono

3123600

Fax

3122410

E-Mail

general@cardenasycardenas.com

IDENTIFICACION

CC

☒

NIT

☐

CE

☐

Otro

☐

Cual

Número 17.088.829

TP 1 250

C S J

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre

- 1 Narash Talwar
- 2 John N Stanforth
- 3 Ashok Rampal
- 4 Gour Mukherji
- 5 Badri N Vishwanathan
- 6 Brij Khara

Dirección

- 1 L-48-B Malviya Nagar 110 017 New Delhi Delhi INDIA
- 2 High Trees 170 Bloomfield Road Bath Somerset BA2 2AT United Kingdom
- 3 14 Sewa Nagar Ram Tirath Road Amritsar 143001 Punjab India
- 4 E-12/31 Phase-I DLF Qutab Enclave 122002 Gurgaon Haryana India
- 5 Plot No 25 2nd Main Road Kannan Nagar Madipakkam 500091 Chennai India
- 6 21 Kensington Court Princeton New Jersey 08540 U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio

- 1 India
- 2 United Kingdom
- 3 India
- 4 India
- 5 India
- 6 U.S.A.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No

PCT/IB01/00279

Fecha Febrero 28, 2001

Publicación Internacional No

WO 01/64183 A1

Fecha Septiembre 7 2001

⑥

Título(54)

SISTEMA DE LIBERACION CONTROLADA PARA LA DROGA CIPROFLOXACIN
ADMINISTRADA ORALMENTE UNA VEZ AL DIA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/00 9/20

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	(32) Fecha Marzo 3, 2000	(31) N° de Solicitud 09/517,887
--	---	------------------------------------	---

⑨ Comprobante de Pago No 02 - 55,072	Fecha Agosto 22, 2002
---	------------------------------

⑩ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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
- ☐ Recibo No 02 - 55,073 - Examen de Patentabilidad

11 FIGURA CARACTERISTICA

12 Solicito la Concesión de la patente

NOMBRE	DARIO CARDENAS NAVAS
FIRMA	

C C 17 086 629 BTA

TP 1,250 mg
C S J

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 55,072
FECHA : AGOSTO 22 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02077104 00000000
Fecha (MM): 2002-08-26 15:12:43
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 185

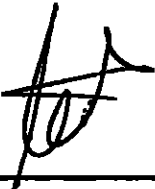
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P I	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3232629	22/08/2002	3,336 000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	378,000 00
		TOTAL :	378,000 00

SON TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 000176089-2

Radicacion : 02077104 00000000

Folios 183

Fecha (HH) 2002-08-30 15:12:43

Tramite : 011 PCT-PATENT 270 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 95,073
FECHA : AGOSTO 22 DE 2002

***** COMBINACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CARDENAS Y CARDENAS P I	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3232629	22/08/2002	3,336,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	318 000 00
		TOTAL :	318,000 00

SOM TRESIENTOS DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

- Colombia -

POWER OF ATTORNEY

In the city of New Delhi on the 12th day of the month of October, one thousand nine hundred and ninety nine (1999) before me, _____ Notary Public, appeared _____ of age, and domiciled at _____, and stated

FIRST That he/she acts in his/her capacity of Company Secretary of **RANBAXY LABORATORIES LIMITED** a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of INDIA and domiciled at 19 Bahru Plaza, New Delhi, 110 019 India as evidenced in the By Laws, documents which I have examined

SECOND That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to DARIO CARDENAS-NAVAS and/or EDUARDO CARDENAS-CABALLERO and/or BERNARDO P. CARDENAS-MARTINEZ y/o JAMES VALDIRI-REYES and/or LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ, registered lawyers of the firm CARDENAS & CARDENAS-LAWYERS, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B Piso 9 Bogotá D.C., Colombia, to carry before the corresponding Colombian national Offices and authorities the proceedings to obtain trademarks, patents, utility models Industrial drawings and designs, deposits of commercial names and ensigns, as well as processing of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals, pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general every measure that they shall deem opportune for the defense and protection of the Industrial Property of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, passing the antecedents to the courts, they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby declared ever since now valid and good whatever such attorneys do for its benefit, granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

THIRD That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and demand judicial and extrajudicial attorneys.

SIGNED **RANBAXY LABORATORIES LTD.** ON _____

BY Sean

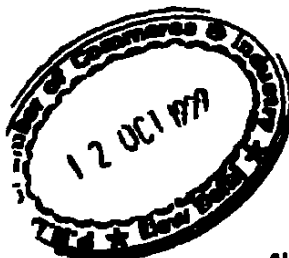
Company Secretary
NOTARY PUBLIC (Signature)

(To be legalized up to the Colombian Consulate)

ATTESTED

Notary Public, Mr. Arbo, Secretary/Adm. Office
VPO Chamber of Commerce and Industry
New Delhi

ATTES



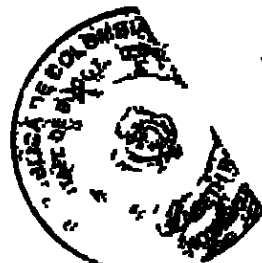
AUTHENTICATED
AFTER EXECUTION BEFORE ME

NOTARY
NEW DELHI (INDIA)

2 OCT 1999



PRODUCTIONS ORIGINAL
9/1/20
HELENA ADARVE GOMEZ
NOTARY PUBLIC
NEW DELHI, INDIA



83767 13

गतिविधि वर्कशॉप में सम्पन्न

GOTA, D.C.

RAMIREZ R.

13 ABR 2000

ESTA FOTOCOPIA CONSERVE EXACTAMENTE EL QUE TUVE A LA VISTA

विशेष सूचना
 (1) 24x7 संचालित
 (2) 24x7 संचालित (24x7)
 (3) 24x7 संचालित (24x7)
 (4) 24x7 संचालित (24x7)
 (5) 24x7 संचालित (24x7)
 (6) 24x7 संचालित (24x7)
 (7) 24x7 संचालित (24x7)
 (8) 24x7 संचालित (24x7)
 (9) 24x7 संचालित (24x7)
 (10) 24x7 संचालित (24x7)



1. T.C.
2. T.C.
3. T.C.
4. T.C.
5. T.C.
6. T.C.
7. T.C.
8. T.C.
9. T.C.
10. T.C.
11. T.C.
12. T.C.
13. T.C.
14. T.C.
15. T.C.
16. T.C.
17. T.C.
18. T.C.
19. T.C.
20. T.C.
21. T.C.
22. T.C.
23. T.C.
24. T.C.
25. T.C.
26. T.C.
27. T.C.
28. T.C.
29. T.C.
30. T.C.
31. T.C.
32. T.C.
33. T.C.
34. T.C.
35. T.C.
36. T.C.
37. T.C.
38. T.C.
39. T.C.
40. T.C.
41. T.C.
42. T.C.
43. T.C.
44. T.C.
45. T.C.
46. T.C.
47. T.C.
48. T.C.
49. T.C.
50. T.C.
51. T.C.
52. T.C.
53. T.C.
54. T.C.
55. T.C.
56. T.C.
57. T.C.
58. T.C.
59. T.C.
60. T.C.
61. T.C.
62. T.C.
63. T.C.
64. T.C.
65. T.C.
66. T.C.
67. T.C.
68. T.C.
69. T.C.
70. T.C.
71. T.C.
72. T.C.
73. T.C.
74. T.C.
75. T.C.
76. T.C.
77. T.C.
78. T.C.
79. T.C.
80. T.C.
81. T.C.
82. T.C.
83. T.C.
84. T.C.
85. T.C.
86. T.C.
87. T.C.
88. T.C.
89. T.C.
90. T.C.
91. T.C.
92. T.C.
93. T.C.
94. T.C.
95. T.C.
96. T.C.
97. T.C.
98. T.C.
99. T.C.
100. T.C.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of Power of Attornies executed by M/s
Ranbaxy Laboratories Ltd all of which I hereby
attest. Gall 1/10

12 OCT 1999

(LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED)

NOTARIA 16 DE BO
ELIZABETH RAMIR
NOTARIA 16 DE BO

13 APR 2000

ATTESTED
Pandora
 Jointly by Mr. Asst. Secretary Admin. Officer
 Public Chamber of Commerce and Industry
 New Delhi

RECEIVED
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
U. S. DEPARTMENT OF JUSTICE
WASHINGTON, D. C. 20535
MAY 11 1966
02/1/66

3 ABBOTT
 ATTORNEY AT LAW
 NOTARY PUBLIC
 ELHI (INDIA)



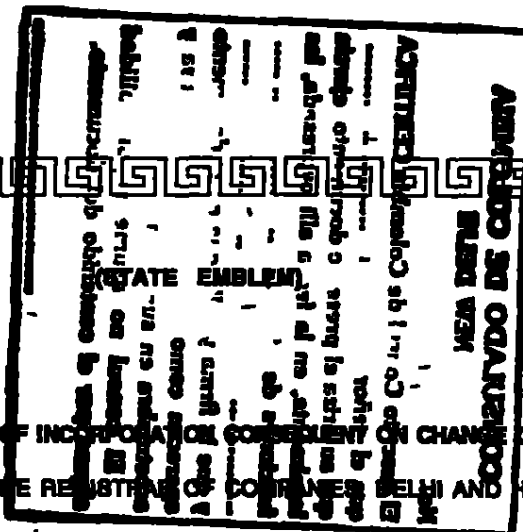
Q 63716

दक्षिण दक्षिण के दक्षिण/उत्तर दक्षिण
 दक्षिण के : - दक्षिण दिग्दर्शक है।
 दक्षिण के : - दक्षिण दिग्दर्शक है।
 दक्षिण के : - दक्षिण दिग्दर्शक है।

NOTARY OF BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
13 ABR 2000
FOTOCOPIA EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
(KIRAN SWARUP)
(KIRAN SWARUP)
बॉसो वसिष्ठी (सी.एस.ओ.)
66 uor Officer (O.I.)
दिल्ली : पालाग, 75 दिल्ली
New Delhi

4

Co No. 3478



FRESH CERTIFICATE OF INCORPORATION CONSEQUENT ON CHANGE OF NAME
IN THE OFFICE OF THE REGISTRAR OF COMPANIES DELHI AND HARYANA

[Under the Companies Act, 1956 (1 of 1956)]

IN THE MATTER OF
Limited Oldia, New Delhi

Ranbaxy Laboratories Private

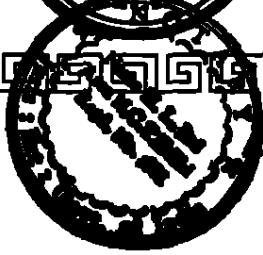
I hereby certify that **RANBAXY LABORATORIES PRIVATE LIMITED** which was originally incorporated on **SIXTEENTH** day of **JUNE, 1961** under the Companies Act, 1956 and under the name **Lapett Ranbaxy Laboratories Private Limited** having duly passed the necessary special resolution passed on **28-9-1973** in terms of Section 217(1) of Companies Act, 1956, the name of the said Company is this day changed to **Ranbaxy Laboratories Limited** and this certificate is issued pursuant to Section 23(1) of the said Act.

Given under my hand at
27th September **1973**
Seventy Three)

NOTARIA 16 DE OCTUBRE
NEW DELHI
(One Thousand Nine Hundred



ATTESTED
ASSST REGISTRAR OF COMPANIES
DELHI & HARYANA



NOTARY U. Z. BHAHA
11 OCT 1973



1

•

EXENTO DE PUNTO DE TIMBRE 7.
Y DERECHOS CONSULARES 15

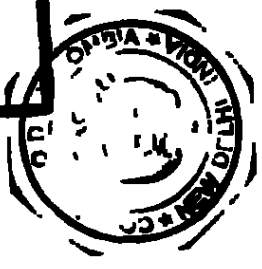
CONSULADO DE COLOMBIA
NEW DELHI

No. 1021/77

El cónsul General de Colombia CERTIFICA
que el señor ELIAM SUZAR VILL
que exhibe el presente documento, agente
legitimado, en la fecha allí expresada, ha
sido designado Asesor de
Asesor de Asesor
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que son y
corresponden en sus actos oficiales.
El cónsul no asume responsabilidad
alguna por el contenido del documento.

Notacion

MARIA CLARA BETANCUR
Embajada de Colombia
Encargada de
Funciones Consulares



10 DE ASUME
RESPONSABILIDAD
11/10/77
OCT 19 A M 51
JEFE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Maria Clara
367151
CITA FIRMATA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

85722
NOTARIA 18 DE BOGOTA, D.C
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
3 ABR 2000
ESTA PERSONA CONCORDA EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TIENE A LA VISTA
CORRAN SUAVEMENTE
Bogota D.C. 19 de Abril de 2000
Ministry of External Affairs
New Delhi



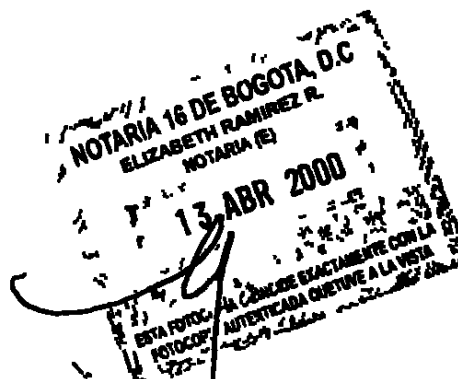
El suscrito CONSUL DE COLOMBIA a

CERTIFICA

1 Que tuvo a la vista las pruebas de que **RANBAXY LABORATORIES LIMITED** sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes _____, domiciliada en _____ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

2 Que el señor _____, quien firmó el documento que precede en su carácter de _____ de dicha compañía, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el documento.

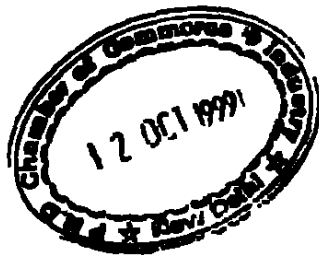
CONSUL



ATTESTED

Handwritten signature

Asst. Secretary, Mr. Asst. Secretary/Adm. Officer
FED Chamber of Commerce and Industry
New Delhi



ATTESTED TRUE COPY

Handwritten signature
NOTARY FELIC
DELHI (INDIA)

12 OCT 1999



513765
Notary
Secretary of the
Notary of the
Notary of the



NOTARIA 25 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
13 ABR 2000
CORRIGE EXACTAMENTE
AL QUE TUVE A LA VISTA
NEW DELHI

NOTA

NOTA

Consulado de Colombia
Nueva Delhi

No 41/89

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

CERTIFICA.

QUE EL SEÑOR KISHAN SWARUP, FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR S K PATAWARI, FIRMANTE DEL PRESENTE PODER, EJERCA EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO, QUE LA COMPAÑIA " RANBAXY LABORATORIES LIMITED" ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE LA INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS. DOMICILIADA EN DELHI INDIA, QUE EL SEÑOR ASIT PATNAIK, EN SU CARACTER DE SECRETARIO DE LA COMPAÑIA Y REPRESENTANTE LEGAL DE LA EMPRESA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO

DADO EN NUEVA DELHI A LOS TRECE (12) DIAS DEL MES DE OCTUBRE DE MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y NUEVE (1 999)



MARIA CLARA BETANIA DE
EMBASADOR EN LA OTARIA (E)
Cargada de Funciones Consulares

**PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y
DERECHOS CONSULARES US \$107 00
(Ciento Siete Dólares Americanos)**

[illegible]



•

14

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]

367150

COPIA FIRMADA AFIANZA EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO DE ASUNTO
RESPONSABLE DEL TEXTO

11/10/56
BIB OCT 19 A 11/56

JEFE DE LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA C

[Signature]
Fotocopia original con
firma autentica de presentacion
del documento original
del No. 367150 del 11/10/56

NOTARIA 16 DE BOGOTA, D.C.
ELIZABETH RAMIREZ R
NOTARIA (E)
13 ABR 2000
ESTA FOTOCOPIA CONCORDA EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

TRADUCCIÓN OFICIAL No 99/170 de un documento escrito en ingles, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e interprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución numero 323 de 1980

(Se traduce un Poder otorgado por la compañía RANBAXY LABORATORIES LIMITED, ante Notario Publico de Nueva Delhi, India, y el respectivo certificado notarial (sociedad) todos escritos en inglés)

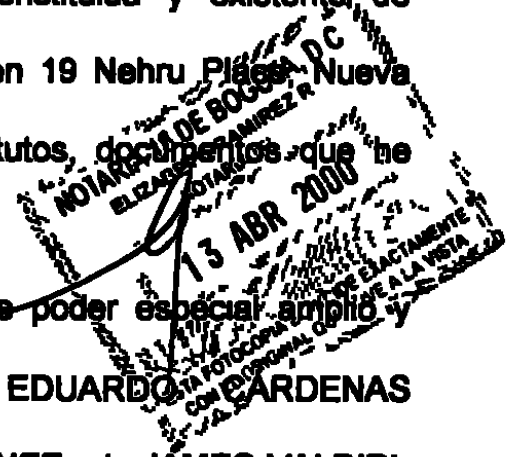
PODER

COLOMBIA

En la ciudad de Nueva Delhi, el día 12 de Octubre de mil novecientos noventa y nueve (1999), ante mi,____, Notario Publico, comparecio ____mayor de edad, y domiciliado en _____, y manifestó

PRIMERO Que obra en su calidad de Secretano de la Compañia RANBAXY LABORATORIES LIMITED, compañía legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes de la India, y domiciliada en 19 Nehru Place, Nueva Delhi, 110 019 India, segun lo evidencian sus estatutos, documentos que he examinado

SEGUNDO que en tal calidad otorga por el presente poder especial, amplio suficiente a DARÍO CÁRDENAS-NAVAS y/o EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o BERNARDO P CÁRDENAS-MARTÍNEZ, y/o JAMES VALDIRI-



REYES y/o LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ , abogados registrados de la firma CÁRDENAS & CÁRDENAS, domiciliada en la Carrera 7 No 71-52, Torre B, Piso 9, Santafé de Bogotá D C , Colombia para llevar a cabo ante las correspondientes Oficinas nacionales y autoridades colombianas los trámites para obtener marcas, patentes, modelos de utilidad, dibujos y diseños industriales, depósitos de nombres comerciales y enseñas así como para tramitar renovaciones, cesiones, cambios de nombre o domicilio del propietario, renunciaciones y licencias de los mismos para cuyo fin están facultados para realizar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los fines indicados, para presentar solicitudes, declaraciones, reivindicaciones, formular descripciones, modificaciones, oposiciones, desistimientos y apelaciones, pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualesquiera otros pagos que la ley determine, recibir todos los documentos y valores con expedición del respectivo descargo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en general todas las medidas que juzguen oportunas para la defensa y protección de la Propiedad Industrial de la compañía en el evento de infracciones, oposiciones, procesos de cancelación o anulación, imposición de multas, presentación de antecedentes ante las cortes, quedan facultados para comparecer en calidad de demandante o demandado ante los jueces competentes, tendrán derecho de transar, someterse a arbitraje, renunciar, recibir, desistir, apelar y todas las demás facultades legales que puedan requerirse por el presente se declara desde ahora válido y satisfactorio lo que dichos abogados hagan en nuestro beneficio, otorgándoles también poder para sustituir este poder y

NOTARIA LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ R
 CÉDULA DE NOTARIA (E)
 13 ABR 2000
 ESTE DOCUMENTO CONCORDA EXACTAMENTE
 CON EL ORIGINAL QUE TUVE A VISTA

17

si fuere necesario para revocar tales sustituciones

TERCERO que para fines de los articulos 597 y 543 del Código Colombiano de Comercio, los abogados están facultados para recibir notificaciones y para designar apoderados judiciales y extrajudiciales

Suscrto en RANBAXY LABORATORIES LTD El_____

Por (Fdo) S K Patwan Secretano de la Compañía

Notano Publico (Firma)

(A ser legalizado ante el Cónsul Colombiano)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O P ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI, CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

(SELLO NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DESPUÉS DE FIRMADO)12,Oct 1999

El suscrito Notano Publico certifica que S K PATAWARI compareció ante mi y suscribió el documento que antecede, que lo conozco personalmente y estoy seguro de que tiene la facultad legal para otorgarlo, que es el Secretano de la Compañía de RANBAXY LABORATORIES LIMITED y esta es consecuencia autorizado para otorgar dicho documento, que la mencionada compañía existe y está constituida bajo las leyes de India, y su domicilio es 19 Nehru Place, Nueva Delhi, 110 019 India, y que el acto para el cual se otorga este documento está incluido entre los que constituyen el objeto social de dicha compañía. Estoy seguro de estos hechos por haber examinado los respectivos documentos

NOTA 18 DE AGOSTO 1999
ELIZABETH RAMIREZ
NOTARIO
13 ABR 2000
FOTOCOPIA COMPROBADA
EL ORIGINAL QUE TIENE EN VISTA

de los cuales consta el poder firmado por Ranbaxy Laboratones Ltd , de todo lo cual doy fe

(Fdo) Ilegible, NOTARIO PUBLICO

Dado y firmado en

(SELLO NOTARIAL A TINTA O P ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI) (Firmado)

12 de Octubre de 1999

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD)

(Se requiere legalización por el Cónsul Colombiano)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O P ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

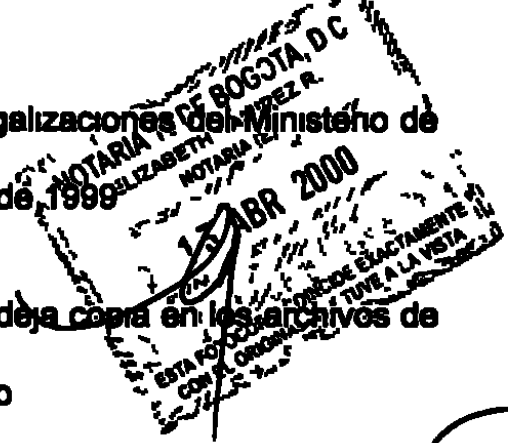
(SELLO NOTARIAL A TINTA O P ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI, CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

En español, certificado No 41/99 por el Consulado de Colombia en Nueva Delhi De fecha 12 de Octubre de 1999 Pagado el impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de US\$107 oo

Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, No 367150 del 19 de Octubre de 1999

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito

Santafe de Bogotá, 19 de Octubre de 1999



Hecla González
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 99/190
SILBA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
CER No 223 DEL MIN DE INTERIO



RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1899 OCT 19
JEFE DE LEGALIZACIÓN

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

11/04/05
150406/H

NOTARIA 16 DE BOGOTÁ, D.C.
ELIZABETH RAMÍREZ R
NOTARIA (R)
13 APR 2000

ESTA FOTOCOPIA CONCORDA EXACTAMENTE
CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA

APPLICANT/INVENTOR INFORMATION SHEET

20

TITLE ORALLY ADMINISTERED CONTROLLED DELIVERY SYSTEM FOR ONCE DAILY ADMINISTRATION OF CIPROFLOXACIN

Applicant Ranbaxy Laboratories Limited
19, Nehru Place
110 019 New Delhi, Delhi
INDIA

<u>Inventors</u>	1	Naresh TALWAR L-48-B, Malviya Nagar 110 017 New Delhi, Delhi INDIA	Citizen	India
	2	John N STANIFORTH High Trees, 170 Bloomfield Road Bath Somerset BA2 2AT United Kingdom	Citizen	Great Britain
	3	Ashok RAMPAL 14, Sewa Nagar Ram Tirath Road, Amritsar 143001 Punjab INDIA	Citizen	India
	4	Gour MUKHERJI E-12/31, Phase-I DLF Qutab Enclave 122002 Gurgaon, Haryana INDIA	Citizen	India
	5	Badri N VISHWANATHAN Plot No 25 2 nd Main Road Kannan Nagar, Madipakkam 500091 Chennai INDIA	Citizen	India
	6	Brj KHERA* 21 Kensington Court Princeton, New Jersey 08540 U S A	Citizen	India

* NEW ADDRESS – effective 12 August 2002 Submitted to International Bureau of WIPO on 16 August 2002

Additional Information The priority U S continuation-in-part application was filed in the name of the inventors. An Assignment transferring rights from the inventors to Ranbaxy Laboratories Limited was recorded in the U S Patent and Trademark Office on 7 June 2000. *A copy of the Assignment is available upon request.*

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 September 2001 (07 09 2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/64183 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 9/00 9/20

(21) International Application Number PCT/IB01/00279

(22) International Filing Date 28 February 2001 (28.02.2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
09/517 887 3 March 2000 (03.03.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US) RAN-
BAXY LABORATORIES LIMITED [IN/IN] 19 Nehru
Place New Delhi 110 019 Maharashtra (IN)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only): TALWAR, Nareesh
[IN/IN] 1-48-B Malviya Nagar New Delhi 110 017
Maharashtra (IN) STANFORTH, John, N [GB/GB]
High Trees 170 Bloomfield Road, Bath, Somerset BA2
2AT (GB) RAMPAL, Ashok [IN/IN] 14 Sewa Nagar

Ram Tirath Road, Amritsar Amritsar 143 001 Punjab
(IN) MUKHERJII Gaur [IN/IN] II-12/31 Phase-I
DLI, Qutab Enclave, Gurgaon 122 002 (IN) VISH
WANATHAN, Badri, N [IN/IN] Plot No. 25, 2nd Main
Road Kannan Nagar Madipakkam, Chennai 500 091
(IN) KHERA, Brij [IN/IN] G-54, Ball Nagar New Delhi
110 015 Maharashtra (IN).

(74) Common Representative: RANBAXY LABORATO-
RIES LIMITED Deshmukh, Jayadeep, R., 600 College
Road East, Suite 2100, Princeton, NJ 08540 (US)

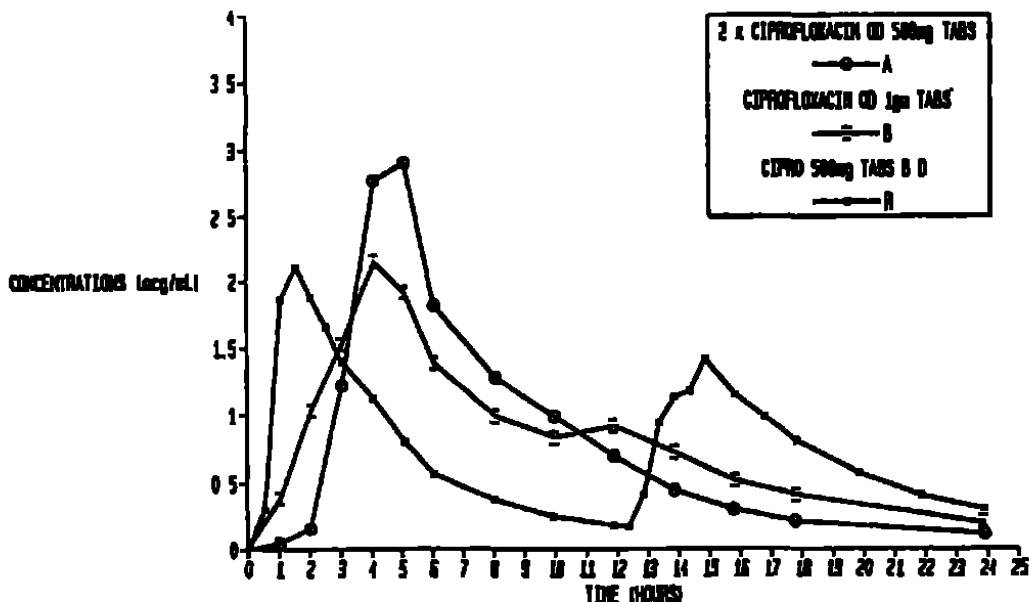
(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CZ, CU
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KH, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European

[Continued on next page]

(54) Title: ORALLY ADMINISTERED CONTROLLED DELIVERY SYSTEM FOR ONCE DAILY ADMINISTRATION OF
CIPROFLOXACIN

LINEAR PLOT OF MEAN SERUM CIPROFLOXACIN CONCENTRATIONS VERSUS TIME IN HEALTHY MALE HUMAN SUBJECTS



(57) Abstract: A once daily tablet formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, from about 0.1 % to about 8.0 % of a viscolyzing agent and/or a gelling agent about 5.0% to about 15 % of a gas generating agent, and about 3.0 % to about 15 % of a swelling agent, said percentages being w/w of the composition

22

WO 01/64183 A1



patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, I, U, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

Published

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

B

**ORALLY ADMINISTERED CONTROLLED DELIVERY
SYSTEM FOR ONCE DAILY ADMINISTRATION OF CIPROFLOXACIN**

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to a pharmaceutical composition in the form of tablets or capsules which provides a combination of spatial and temporal control of drug delivery specifically for the drug ciprofloxacin, to a patient for effective therapeutic results. The pharmaceutical composition comprises ciprofloxacin, a gas generating component, a swelling agent, and at least one of either a viscolyzing agent and a gelling agent. The swelling agent belongs to a class of highly absorbent compounds commonly referred to as superdisintegrants. This class of compounds includes, for example, cross-linked polyvinyl pyrrolidone and cross-linked sodium carboxymethylcellulose. The viscolyzing agent is a highly viscous material which upon contact with gastric fluid entraps the gas produced by the gas generating component. The viscolyzing agent comprises, for example, a carbohydrate gum, e.g., xanthan gum or a cellulose ether, e.g., hydroxypropyl methylcellulose (methocel). The gelling agent is preferably a cross-linkable gelling agent such as a water soluble salt of one or more polyuronic acids, e.g., sodium alginate.

The improved controlled drug delivery system of the present invention is designed to deliver effectively ciprofloxacin to a patient over a specific time period (temporal control) and from a particular portion of the patient's gastrointestinal tract (spatial control). The improved controlled drug delivery system avoids dose dumping and results in the most therapeutic administration of ciprofloxacin to a person.

It is well known to those skilled in the art that for ailments requiring multiple doses of a particular drug the blood levels of a drug need to be maintained above its minimum effective level and below its minimum toxic level in order to obtain the desired therapeutic effects to avoid undesired toxic effects, and to minimize side effects. When the blood levels of a drug are in this range, the drug is eliminated from the body at a particular rate. A controlled drug delivery system is usually designed to deliver the drug at this particular rate, safe and effective blood levels are maintained for a period as long as the system continues to deliver the drug at this rate. Controlled drug delivery usually results in substantially constant blood levels of the active ingredient as compared to the uncontrolled fluctuations observed when multiple doses of quick releasing conventional dosage forms are administered to a patient. Controlled drug delivery results in optimum therapy, and not only reduces the frequency of dosing, but may also reduce the severity and frequency of side effects.

The above basic concepts of controlled drug delivery are well known to those skilled in the art. Considerable efforts have been made in the last decades to develop new pharmaceutically viable and therapeutically effective controlled drug delivery systems. Attention has been focused particularly on orally administered controlled drug delivery systems because of the ease of administration via the oral route as well as the ease and economy of manufacture of oral dosage forms such as tablets and capsules. A number of different oral controlled drug delivery systems based on different release mechanisms have been developed. These oral controlled drug delivery systems are based on different modes of operation and have been variously named, for

example as dissolution controlled systems, diffusion controlled systems, ion-exchange resins, osmotically controlled systems, erodible matrix systems, pH-independent formulations, swelling controlled systems, and the like

5 An orally administered controlled drug delivery system encounters a wide range of highly variable conditions, such as pH, agitation intensity, and composition of the gastrointestinal fluids as it passes down the gastrointestinal tract. Ideally, an oral controlled drug delivery system will deliver the drug at a constant and reproducible rate in spite of the varying conditions. Considerable efforts have therefore been made to design oral controlled drug delivery systems
10 that overcome these drawbacks and deliver the drug at a constant rate as it passes down the gastrointestinal tract.

It is well known to those skilled in the art that a drug may not be absorbed uniformly over the length of the gastrointestinal tract, and that drug absorption from the colon is usually erratic and inefficient. Also, certain drugs are absorbed
15 only from the stomach or the upper parts of the small intestine. Furthermore, an important factor which may adversely affect the performance of an oral controlled drug delivery system is that the dosage form may be rapidly transported from more absorptive upper regions of the intestine to lower regions where the drug is less well absorbed. Therefore, in instances where the drug is
20 not absorbed uniformly over the gastrointestinal tract, the rate of drug absorption may not be constant in spite of the drug delivery system delivering the drug at a constant rate into the gastrointestinal fluids. More particularly, in instances where a drug has a clear cut "absorption window," i.e., the drug is absorbed only from specific regions of the stomach or upper parts of the small intestine, it may

not be completely absorbed when administered in the form of a typical oral controlled drug delivery system. It is apparent that for a drug having such an "absorption window," an effective oral controlled drug delivery system should be designed not only to deliver the drug at a controlled rate, but also to retain the drug in the upper parts of the gastrointestinal tract for a long period of time.

U.S. Patent No. 5,651,985, assigned to Bayer AG, discloses a composition comprising a pharmacologically active compound, a pharmaceutically acceptable auxiliary, polyvinylpyrrolidone, and a methacrylic acid polymer having an acidic number between 100 and 1200 mg of KOH/g of polymer solid substance. Optionally, the composition also comprises a gas forming additive. The composition absorbs many times its weight of acidic water and forms a highly swollen gel of high mechanical and dimensional stability. The gel forming agent should be sufficient so that after administration it can swell up to a size which prevents passage through the pylorus for a relatively long time. At least 30% by weight and up to 90% by weight of the composition comprises the polymers, and thus dosage forms containing a high dose medicament would be large and inconvenient for oral administration.

Generally, in the field of controlled drug delivery systems, it is known that in order to make a particular drug available as a once-daily tablet or capsule, it is necessary to experiment and invent with the particular drug together with specific excipients. Thus, what particular excipients and in what particular relative amounts may work for a particular active ingredient or drug to make it available on a once-daily basis will likely not work for another drug.

Nishioka *et al* (JP 06024959) is a Japanese patent publication wherein an attempt is made to cause the release of ciprofloxacin over a longer period of time by causing the tablet containing ciprofloxacin to remain suspended in the stomach. The release period obtained by the Nishioka tablet is so slow that only 46% of the Nishioka tablet is dissolved after 24 hours (see plot). The practical and significant effect of this slow dissolution is that the Nishioka formulation would not be effective as a "once daily" ciprofloxacin formulation.

Accordingly, none of the oral controlled drug delivery systems heretofore described is completely satisfactory for the purpose of providing a once daily formulation for the controlled release of ciprofloxacin.

OBJECTS OF THE PRESENT INVENTION

It is an object of the present invention to provide a pharmaceutical composition in the form of tablets or capsules which constitutes a once daily formulation for the controlled release of ciprofloxacin that

- a generates and entraps a gas in a hydrated matrix upon contact with an aqueous medium or gastric fluids, and which retains a substantially monolithic form in the stomach,
- b provides increased gastric residence and thereby a longer period of residence of the drug delivery system in the gastrointestinal tract
- c delivers the drug at a controlled rate such that the drug is delivered over a period of time which is the same as or less than the period

of residence of the delivery system in the absorptive regions of the gastrointestinal tract, and

- d provides, as compared to other oral controlled drug delivery systems, increased absorption of a drug that is absorbed largely from the upper parts of the gastrointestinal tract.

It is also an object of the present invention to provide a once daily formulation for the controlled release of ciprofloxacin that maintains its physical integrity, i.e., remains intact or substantially gains a monolithic form when contacted with an aqueous medium, even when the quantity of medicaments is large, and wherein the proportion of polymers is small compared to other components of the system. It is a further object of the present invention to provide a once daily formulation for the controlled release of ciprofloxacin that incorporates a high dose medicament without the loss of any of its desirable attributes, as listed above, such that the system is of an acceptable size for oral administration.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a novel pharmaceutical composition in the form of tablets or capsules which composition constitutes an orally administered once daily formulation for the controlled release of ciprofloxacin. The pharmaceutical composition comprises ciprofloxacin, a gas generating component, a swelling agent (e.g., cross-linked polyvinylpyrrolidone or cross-linked sodium carboxymethylcellulose), at least one of either a viscolyzing agent (e.g., a carbohydrate gum such as xanthan gum or a cellulose ether such as hydroxypropyl methylcellulose), and a gelling agent (e.g., sodium alginate).

Preferably, the inventive oral controlled drug delivery system which is a pharmaceutical composition in the form of tablets or capsules comprises a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin about 0.1% to about 8% by weight of at least one of a viscolyzing agent and a gelling agent, about 5% to about 15% by weight of the gas generating component, and about 3% to about 15% by weight of the swelling agent

More preferably, the amount of at least one of the viscolyzing agent and the gelling agent ranges from about 0.2% to about 5% and the amount of the swelling agent ranges from about 3% to about 15%

Even more preferably, the present invention is related to a once-daily tablet formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, about 0.2% to about 0.5% sodium alginate, about 0.5 to about 2.0% xanthan gum, about 10.0% to about 25% sodium bicarbonate, and about 5.0% to about 20% cross-linked polyvinylpyrrolidone, said percentages being w/w of the composition, wherein the weight ratio of sodium alginate to xanthan gum is between about 1:1 to about 1:10

The swelling agents used herein (cross-linked polyvinylpyrrolidone or cross-linked sodium carboxymethylcellulose) belong to a class of compounds known as super-disintegrants which usually function to promote disintegration of a tablet by absorbing large amounts of water and thereby swelling. This expansion, as well as hydrostatic pressure, cause the tablet to burst. In a tablet which also comprises a gas generating component (which may actually be a gas

generating couple), one would expect the tablet to disintegrate instantly upon contact with aqueous fluid, if not blow apart. Remarkably, it has been found that in the presence of an instantly acting viscolyzing agent and/or a gelling agent, the generated gas is entrapped and the super-disintegrant acts as a swelling agent which swells to preferably, at least twice its original volume. Thus, the combination of the gas generating component, the swelling agent which is actually a super-disintegrant, and the viscolyzing agent or a gelling agent permit the formulation to act as a controlled drug delivery system. Additionally, with the passage of time, the gelling agent and/or the viscolyzing agent produces a cross-linked three-dimensional molecular network resulting in a hydrodynamically balanced system that is retained in the stomach and releases the drug over a sustained period of time.

Surprisingly, it has been found that a tablet or capsule formed from the formulation of the present invention is retained for longer periods of time in the stomach (spatial control) than previously known hydrophilic matrix tablets, floating capsules and bioadhesive tablets when these systems are administered with food. The formulation of the present invention results in release of the drug into the more absorptive regions of the gastrointestinal tract, i.e., into the stomach and the small intestine rather than into the large intestine where drug absorption is poor or erratic. Thus, one may expect that if the drug is released at a constant and controlled rate, it will also be absorbed at a more or less constant rate.

Even more surprisingly, it has been found that even for a drug that is absorbed only from the upper gastrointestinal tract (i.e., from the stomach down

to the jejunum) such as ciprofloxacin, the present formulation provides the desired absorption at a rate such that effective plasma levels are maintained for a prolonged duration and the formulation is especially suitable for once-daily administration (temporal control) Moreover, the formulation provides increased
5 absorption of the drug as compared to other oral controlled drug delivery systems such as hydrophilic matrix tablets and floating capsules This is achieved by adjusting the time period of release for the drug so that it is about the same as or less than the retention time of the tablets at the site of absorption Thus, the tablet or capsule is not transported past the "absorption
10 window" prior to releasing all of the drug, and maximum bioavailability is attained

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig 1 is a graph illustrating mean serum concentration vs time for the drug ciprofloxacin free base and ciprofloxacin HCl when incorporated in the oral
15 controlled drug delivery system as compared to the presently marketed Cipro™ (Bayer Corp) immediate release tablets

Figs 2 and 3 are graphs illustrating mean plasma concentration vs time for ciprofloxacin free base when incorporated in the oral controlled drug delivery system of the present invention as compared to Cipro™ immediate release
20 tablets under fed and fasting conditions

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

According to the present invention, the formulation of the present invention includes ciprofloxacin, a swelling agent, and at least one of either a

viscolyzing agent and a gelling agent. Together these components form a hydrated gel matrix. The formulation further comprises a gas generating component such that a gas (generally CO₂ but in some cases SO₂) is generated in a controlled manner and is entrapped in the hydrated gel matrix. The swelling agent which belongs to the class of compounds known as superdisintegrants, absorbs large amounts of fluid and causes the matrix to swell significantly. The gas generated by the gas generating component also causes matrix expansion. However, in the present invention, swelling of the matrix is controlled by the viscolyzing agent and/or the gelling agent, which acts both as a swelling and a drug release controlling agent.

The characteristics of the hydrated gel matrix can be modified by altering the ratios and amounts of the swelling agent, the viscolyzing agent and/or the gelling agent, and the gas generating component without loss of physical integrity of the hydrated gel system. The composition can thus be designed to obtain the optimal rate of release of the ciprofloxacin. It has also been found that such a composition when administered with food is retained for longer periods in the stomach, and thereby in the gastrointestinal tract without loss of its physical integrity.

The generated gas influences the drug delivery from the tablets or capsules in ways that are currently not well understood. For example, factors that may influence drug delivery include

- a the presence of entrapped gas within the matrix can affect the diffusion path length of the drug and thus exerts a release-controlling effect,
- b the presence of entrapped gas within the matrix can affect the rate of surface erosion of the hydrated gel matrix and thus exerts both a hydrodynamic and a release controlling effect,
- c the expanding pressure and the presence of the gas affects the internal structure of the hydrated gel and thus exerts both a hydrodynamic and a release controlling effect, and,
- d the presence of entrapped gas and its expanding pressure affects the influx of the acidic gastric fluid through the pores of the matrix and thus exerts a release-controlling effect

It should be realized that gas generated in a small volume within the matrix can exert a high pressure. If this exceeds the capillary pressure due to the surface tension of the aqueous fluid, then it will cause the aqueous fluid in a pore to be pushed by the gas allowing the gas to expand until the internal gas pressure equals the capillary pressure. This phenomenon thus would affect the rate of hydration of the matrix and have a role in determining the rate of release of the drug. In systems which cross-link, it will also have an influence on the developing gel structunzation

The various components of the novel formulation will now be described in more detail

DRUG

According to the present invention the pharmaceutical composition is in the form of tablets or capsules that provide a controlled rate of delivery (i.e., temporal control, specifically) of ciprofloxacin. The present invention is particularly suitable for controlled rate of delivery of a drug such as ciprofloxacin that does not show uniform dissolution and absorption characteristics throughout the length of the gastrointestinal tract.

The novel pharmaceutical composition is most suited for controlled delivery of drugs that are absorbed only from the upper parts of the gastrointestinal tract with a specific absorption window (i.e., spatial control), i.e., ciprofloxacin (which is absorbed only from the region extending from the stomach to the jejunum). The pharmaceutical composition is particularly suitable for ciprofloxacin because the absorption of the drug is dependent on its solubility characteristics. Ciprofloxacin dissolves at lower pH values and therefore the "absorption window" is predominantly in the stomach or upper parts of the small intestine. In the case of drugs such as ciprofloxacin, the tablet is not transported past the "absorption window" prior to releasing all the drug so that maximum bioavailability can be attained.

Ciprofloxacin itself or its pharmaceutically acceptable salt or ester may be used in the present invention. The amount of ciprofloxacin to be used in the composition is that which is typically administered for a given period of time. According to the present invention the pharmaceutical composition can incorporate a high dose medicament. Accordingly, the amount of ciprofloxacin

to be used in the present invention typically ranges from about 0.5 mg up to about 1200 mg

GAS GENERATING COMPONENT

5 The gas generating component comprises a substance known to produce gas upon contact with gastric fluid. Examples of the gas generating component that may be used in the present invention include carbonates, such as calcium carbonate, potassium carbonate or sodium carbonate, and bicarbonates such as sodium hydrogen carbonate.

10 The gas generating component interacts with an acid source triggered by contact with water or simply with gastric fluid to generate carbon dioxide that gets entrapped within the hydrated gel matrix of the swelling composition. The gas generating component such as carbonates and bicarbonates may be present in amounts from about 5% to about 15%, by weight of the composition.

15 These salts can be used alone or in combination with an acid source as a couple. The acid source may be one or more of an edible organic acid, a salt of an edible organic acid, or mixtures thereof. Examples of organic acids that may be used as the acid source in the present invention include, for example, citric acid or its salts such as sodium citrate or calcium citrate, malic acid, tartaric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, or their salts; ascorbic acid or its salts such as sodium or calcium ascorbate, glycine, sarcosine, alanine, taurine, glutamic acid, and the like. The organic acid salts that may be used as the acid source in the present invention include, for example, a mono-alkali salt of an organic acid having more than one carboxylic acid functional group, a dialkali

20

metal salt of an organic acid having more than two carboxylic acid functional groups, and the like. The acid source may be present in an amount from about 0.5% to 15% by weight, preferably from about 0.5% to about 10% by weight, and more preferably from about 0.5% to about 5% by weight, of the total weight of the composition.

SWELLING AGENT

According to the present invention, the pharmaceutical composition comprises a swelling agent which is capable of swelling to greater than its original volume when coming into contact with an aqueous fluid, such as a gastrointestinal fluid. The preferred swelling agent is cross-linked polyvinylpyrrolidone, other swelling agents include cross-linked carboxymethylcellulose sodium and the like. These compounds belong to the class of compounds known as super-disintegrants. The swelling agent, which normally swells to several times its original volume in water, exhibits a controlled swelling in the presence of the viscolyzing and/or gelling agent. The swelling agent may be present in an amount from about 3% to about 15% by weight of the total weight of the composition. More preferably, the swelling agent may be present in an amount from about 5% to about 15% by weight of the total weight of the composition.

VISCOLYZING AGENT AND GELLING AGENT

According to the present invention, the pharmaceutical composition comprises a viscolyzing agent which, upon contact with gastrointestinal fluid, instantaneously viscolyzes to trap the gas generated by the gas generating

component. Preferably, the viscolyzing agent comprises of a carbohydrate gum, such as xanthan gum. Other examples of carbohydrate gums include tragacanth gum, gum karaya, guar gum, acacia, and the like. Cellulose ethers of moderate to high viscosity, like hydroxypropyl methylcellulose, can also be used. In the present invention, it has been found that xanthan gum helps in maintaining tablet integrity when stored in an aqueous medium and in sustaining the release of the drug.

According to the present invention, the pharmaceutical composition comprises either said viscolyzing agent or a gelling agent or both. The gelling agent is preferably sodium alginate. The gelling agent cross-links with time to form a stable structure which entraps the generated gas. Thus, with the passage of time, the gelling agent results in a hydrodynamically balanced system whereby the matrix is retained in the stomach for an extended period of time. Simultaneously, the viscolyzing agent and the gelling agent provide a tortuous diffusion pathway for the drug, thereby resulting in controlled drug release.

Preferably, the viscolyzing agent and/or the gelling agent are present in an amount from about 0.1% to about 8% by weight of the total weight of the composition. More preferably, the viscolyzing agent and/or the gelling agent are present in an amount from about 0.2% to about 5% by weight of the total weight of the composition.

The successful use of even low amounts of a viscolyzing agent and/or gelling agent such as xanthan gum in providing tablet integrity is indeed

surprising in view of the fact that the pharmaceutical composition of the present invention comprises a gas generating component and a swelling agent which is most frequently employed as a disintegrant. Those skilled in the art can well recognize that both components can result in rapid disintegration of tablets.

5 Tablets containing hydroxypropylcellulose in amounts approximately the same as the amounts of carbohydrate gum in the present invention disintegrate in 10 to 15 minutes when stirred in an acidic medium. Such disintegration can result in a dose dumping effect, i.e., rapid delivery of a large quantity of drug from the system, and is undesirable particularly because controlled drug delivery systems
10 contain several times the amount of drug in a conventional formulation. Granules formed as a result of the disintegration are also emptied from the stomach in a shorter time than intact tablets. The present invention avoids such disintegration with the use of small quantities of a viscolyzing agent, such as a heteropolysaccharide gum, so that tablets or capsules containing a high dose
15 medicament are of an acceptable size to be taken orally.

In preferred embodiments of the present invention, the viscolyzing agent is xanthan gum. Xanthan gum, also known as corn sugar gum, is a high molecular weight (ca. 2×10^6) biosynthetic polysaccharide gum produced by a pure-culture aerobic fermentation of a carbohydrate with Xanthomonas
20 campestris. It is extraordinarily enzymatically resistant.

In preferred embodiments of the present invention, the xanthan gum has a particle size such that at least 50% by weight passes through a sieve with 44 μm mesh aperture (Sieve No. 325, ASTM). In more preferred embodiments, the

xanthan gum has a particle size such that all of it passes through a 44 μ m mesh aperture (Sieve No 325, ASTM)

Preferably, the viscolyzing agent is present in an amount from about 0.1% to about 8%, by weight of the total weight of the composition. More preferably, the viscolyzing agent is present in an amount from about 0.2% to about 5%, by weight of the total weight of the composition.

OTHER EXCIPIENTS

The pharmaceutical composition may also contain other conventional pharmaceutical excipients, for example, water soluble diluents such as lactose, dextrose, mannitol, sorbitol, and the like, water insoluble diluents such as starch, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, and the like, or lubricants such as talc, stearic acid or its salt, magnesium stearate, and the like.

PROCESS FOR PREPARATION

According to the present invention, the pharmaceutical composition is prepared by mixing the drug with the gas generating component, the swelling agent, and one or both of the viscolyzing agent and the gelling agent, plus other excipients and lubricants. The blend is directly compressed into tablets or may be filled into capsules. Alternatively, the pharmaceutical composition is prepared by mixing the foregoing ingredients with only one-half of the lubricants. The mixture is roll compacted and then sieved to obtain granules. The granules are then mixed with the remaining lubricants, and filled into capsules or compressed into tablets.

The following table sets forth the various particle size ranges for the ciprofloxacin base (determined using a Malvern Master Sizer) used in the examples described below

PARTICLE SIZE DISTRIBUTION - CIPROFLOXACIN BASE

Batch No	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
90% less than 25 µm	22.38 µm	9.01 µm	9.61 µm	9.25 µm	5.0 µm	4.52 µm	5.0 µm	5.0 µm	10.31 µm	19.31 µm	11.98 µm
50% less than 10 µm	3.13 µm	2.24 µm	2.34 µm	2.31 µm	2.0 µm	1.63 µm	2.0 µm	2.0 µm	3.83 µm	4.91 µm	4.59 µm

* This material was supplied as coarse. It was milled to obtain the desired size range.

COATING

According to the present invention, when the pharmaceutical composition is in the form of tablets, it may be coated with a thin layer of a rapidly dissolving water soluble pharmaceutical excipient. A coating of a water soluble excipient results in faster hydration and gas formation than a coating of water soluble polymer and is the preferred coating.

Examples of water soluble pharmaceutical excipients include film formers like cellulose ether polymers or soluble pharmaceutical diluents like lactose, sucrose, dextrose, mannitol, xylitol, and the like. In a preferred embodiment of the present invention, the water soluble excipient used as a coating is lactose.

The tablets may be coated to a weight build-up of about 1% to about 4%, preferably, about 1% to about 2%. The coating also helps in masking any bitter taste associated with the drug.

The present invention is illustrated by, but is by no means limited to, the following examples.

EXAMPLE 1

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin hydrochloride. Ciprofloxacin is an example of a drug which is absorbed only from the upper part of the intestine. The pharmaceutical composition is given in Table 1.

TABLE 1

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate	598.47	55.16
Xanthan Gum (Keltrol TF)	20.00	1.84
Sodium alginate (Keltone LVCR)	15.00	1.38
Cross-linked carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol)	110.00	10.14
Sodium bicarbonate	230.00	21.20
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101)	16.53	1.52
Sodium Chloride	25.0	2.30
Citric Acid	20.0	1.84
Cross-linked polyacrylic acid (Carbopol 971P)	10.0	0.93
Talc	10.00	0.93
Magnesium Stearate	20.00	1.84
Aerosil	10.00	0.93
Total	1085.00	100%

5 Ciprofloxacin, xanthan gum, sodium alginate, cross-linked carboxymethyl-
cellulose, sodium bicarbonate, microcrystalline cellulose, sodium chloride, citric
acid, and half of the lubricants were mixed together and sieved through a sieve
(British Standard Sieve (BSS) No. 44). The blend was compacted on a roll-
compactor and the compact sieved through a sieve (BSS No. 22) to obtain
granules. The granules were mixed with the remaining lubricants and Carbopol
10 and then compressed into tablets. The tablets were spray coated with an
aqueous coating composition containing 15.8% w/w lactose, 3.18% w/w talc, and
1.587% w/w titanium dioxide to a weight build up of 1% to 1.5%.

The tablets were tested for dissolution in 0.1 N HCl using USP Apparatus
1 with basket speed at 100 rpm. The dissolution results are given in Table 2.

TABLE 2

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	21 16
2	33 22
4	58 72
6	74 6
8	85 83
10	93 58

EXAMPLE 2

5

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base. The pharmaceutical composition is given in Table 3.

TABLE 3

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w of tablet	% w/w of drug
Ciprofloxacin base	1000 00	71 43	100 0
Xanthan Gum (Keltrol TF)	15 00	1 07	1 5
Sodium alginate (Keltone LVCR)	10 00	0 71	1 0
Cross-linked polyvinylpyrrolidone (Kollidon CL-M)	150 00	10 71	15 0
Sodium bicarbonate	200 00	14 28	20 0
Magnesium Stearate	15 00	1 07	1 5
Talc	10 00	0 71	10 0
Total	1400 00	100	—

10

Ciprofloxacin was sifted through British Standard Sieve (BSS) No. 22. Xanthan gum, sodium alginate, sodium bicarbonate, crospovidone and half the quantities of lubricants, namely magnesium stearate and talc, were sifted through a sieve (BSS No. 44). All the above mentioned sifted ingredients were blended uniformly, compacted on a roll-compactor and the compacts sifted

15

through a sieve (BSS No 18) to obtain granules. Remaining magnesium stearate and talc were sifted through a sieve (BSS No 60) and blended with above granules and limited proportion of granule fines (finer than BSS No 60) and then compressed into tablets. The tablets were optionally spray coated with an aqueous coating composition containing 15.8% w/w lactose, 3.18% w/w talc and 1.587% w/w titanium dioxide to a weight build up of 1% to 1.5%.

The dissolution results are given in Table 4.

TABLE 4

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	24.9
2	37.8
4	60.5
6	80.6
8	85.4
10	98.8

10

EXAMPLE 3

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin hydrochloride. The pharmaceutical composition is given in Table

5

TABLE 5

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate	600 00	61 54
Xanthan Gum (Keltrol TF)	10 00	1 02
Sodium alginate (Keltone LVCR)	25 00	2 57
Cross-linked carboxymethylcellulose (Ac-Di-Sol)	60 00	6 16
Sodium bicarbonate	250 00	25 64
Microcrystalline cellulose (Avicel PH 101)	15 00	1 54
Talc	5 00	0 52
Magnesium Stearate	10 00	1 02
Total	975 00	100%

The tablets were prepared as described in Example 1 except that Ac-Di-Sol was incorporated extragranularly. Tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 6

TABLE 6

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	28 16
2	38 32
4	52 37
6	64 03
8	74 23
10	82 80

EXAMPLE 4

Gastric Retention and Bioavailability Studies

This example demonstrates that tablets prepared according to the present invention are retained for extended periods in the stomach

The bioadhesive tablet was prepared as a bilayer tablet. The drug layer composition is given in Table 7, and the bioadhesive layer composition is given in Table 8.

TABLE 7

Ingredient	Weight (mg/tablet)
Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate	599.99
Hydroxypropylcellulose-L	20.00
Disodium hydrogen phosphate	25.00
Citric Acid	25.00
Talc	7.00
Magnesium Stearate	15.00
Aerosil 200	10.00
Total	701.99

5

TABLE 8

Ingredient	Weight (mg/tablet)
Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel K4M)	215.00
Cross-linked polyacrylic acid (Carbopol 934 P)	75.00
Dicalcium phosphate	145.00
Sodium benzoate	8.00
Talc	2.00
Aerosil-200	2.50
Sunset Yellow	2.50
Total	450.00

10

The tablets were prepared by conventional steps of mixing, roll compaction, sieving, blending with the lubricants and compression into bi-layered tablets. 70 mg of barium sulphate was incorporated into the bioadhesive layer to function as x-ray contrast medium. Gastric retention studies of the bioadhesive bi-layered tablets were done on healthy male volunteers who were

48

given two tablets following a standard breakfast X-ray Images were recorded periodically The bioadhesive tablets were retained in the stomach for 2.5 to 3.5 hrs

Hydrophilic matrix tablets with the composition given in Table 9 were also prepared

TABLE 9

Ingredient	Weight (mg/tablet)
Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate	599.99
Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel K4M)	20.00
Hydroxypropylcellulose-L	40.00
Citric Acid	25.00
Disodium hydrogen phosphate	25.00
Talc	10.00
Magnesium Stearate	10.00
Total	729.99

70mg of barium sulfate was also incorporated into the above composition
The tablets were prepared by conventional steps of mixing, roll compaction, sieving, blending with the lubricants and compression into tablets

Floating capsules with the composition given in Table 10 were also prepared

TABLE 10

Ingredient	Weight (mg/capsule)
Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate	599.99
Hydroxypropyl methylcellulose (Methocel K4M)	30.00
Hydroxypropylcellulose-L	30.00
Citric Acid	5.00
Disodium hydrogen phosphate	5.00
Talc	4.00
Magnesium Stearate	6.00
Total	679.99

50 mg of barium sulphate was incorporated into the above composition

5 Gastric retention studies were done on healthy male volunteers who were given two tablets/capsules after a standard breakfast. X-ray images were recorded periodically. The hydrophilic matrix tablets were retained for 2 to 2.5 hrs, and the floating capsules for 3.5 to 4.5 hrs.

Gastric retention studies were also done on the ciprofloxacin base

10 formulation of a similar composition as given in Example 2. The volunteers were given two tablets after a standard breakfast. Magnetic resonance imaging confirmed that the tablets according to the present invention were retained in the stomach for a period of 5 to 7 hrs.

In another experiment, a randomized, three-treatment, three period,

15 cross-over pilot bioavailability study was conducted for formulation A (two ciprofloxacin hydrochloride 500 mg tablets, for once-daily administration, prepared according to Example 1), formulation B (ciprofloxacin free base 1000

50

mg tablets, for once-daily administration, prepared according to Example 2), and reference formulation R (Cipro™ (Bayer Corp) 500 mg immediate release tablets given twice daily) The tablets were administered 30 minutes after a standard breakfast The mean serum concentration-time profile is given in Figure 1

5 Figure 1 is based on the following data listed in Table 11 below

Time (Hr)	Mean Concentrations (mcg/mL)		
	A	B	R
0	0 0000	0 0000	0 0000
0 5	*	*	0 30000
1	0 0489	0 3720	1 8379
1 5	*	*	2 0779
2	0 1557	0 9940	1 8546
2 5	*	*	1 6348
3	1 1808	1 5004	1 3731
4	2 7070	2 1164	1 0868
5	2 8478	1 8898	0 7638
6	1 7944	1 3594	0 5404
8	1 2467	0 9494	0 3579
10	0 9367	0 7855	0 2323
12	0 6503	0 8714	0 1687
12 5	*	*	0 1594
13	*	*	0 3916
13 5	*	*	0 8982
14	0 4171	0 6831	1 0993
14 5	*	*	1 1432
15	*	*	1 3889
16	0 2753	0 4826	1 1187
17	*	*	0 9377
18	0 1901	0 3812	0 7633
20	*	*	0 4864
22	*	*	0 3766
24	0 1039	0 1778	0 2825

A 500 mg X 2 OD Fed (FDA Meal)

B 1000 mg OD, Fed (FDA Meal)

R 500 mg b i d Fed (FDA Meal)

*For OD formulation these sampling points were not included

10

Both the once-daily formulations (A and B) gave an extent of absorption comparable to the immediate release tablets (R) Thus, it can be inferred that

the time period of release of drug into gastric fluid was adjusted such that it was about the same as or less than the retention time of the tablets at the site of absorption. Furthermore, formulation B gave a serum concentration time profile that would be desirable for a once-daily formulation in that the peak serum concentration was comparable to that for the immediate release drug, and the effective serum concentrations of the drug were maintained for longer periods.

EXAMPLE 5

In some respects, formulation B of the prior Example did not give as good results as the twice-daily Cipro™ 500 mg tablets. For example, the Area Under the Curve above the Minimum Inhibitory Concentration (AUC above MIC) for formulation B was less than that of conventional Cipro™ tablets.

An improved once-daily 1,000 mg ciprofloxacin free base formulation (the "OD" formulation) was developed, the composition of which is given in Table 12. In the OD formulation, the amount of gelling agent (sodium alginate) is about one-half that of formulation B (0.49% vs. 1.0%).

TABLE 12

Ingredients	Weight (mg/tablet)	% w/w of the drug
Ciprofloxacin base	1000.0	69.9
Sodium alginate	5.0	0.34
Xanthan gum	15.0	1.03
Sodium bicarbonate	200.0	13.74
Cross-Linked polyvinyl pyrrolidone (Kollidon CL-M)	176.8	12.15
Magnesium stearate	33.0	2.26
Talc	10.0	0.68
Total	1440	100

Tablets were prepared from the components in Table 12 and tested for dissolution as described earlier. Remarkably, it was observed that the *in vitro* dissolution profile of the OD formulation (Table 13) was much faster releasing than formulation B. Thus, more than 80% of the drug in the OD tablets was released within 4 hours as compared to 8 hours for formulation B. Compare Table 12 with Table 13.

TABLE 13

Time (hrs)	Cumulative percent Release
1	35.49
2	53.61
4	82.33
6	98.72

The mean stomach retention of the OD tablets was studied by magnetic resonance imaging and was found to be 5.33 hours which correlated well with the 6 hour dissolution profile of these tablets.

In order to compare the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of this once daily formulation, a randomized three period, balanced crossover bioavailability study was conducted in 12 healthy, adult male human subjects, between 18-45 years of age where one dose of ciprofloxacin 1000 mg OD tablets was administered 30 minutes after a standard high fat breakfast. The immediate release Cipro™ tablets were tested under both fed and fasted conditions.

Under fed conditions, two oral doses of 500 mg immediate release Cipro™ tablets were given. The first oral dose was given within 30 minutes of a high fat breakfast and the second dose was given 12 hours later after a high fat meal (dinner)

5 Under fasted conditions, two oral doses of 500 mg tablets of the Cipro™ immediate release tablets were administered. The first oral dose was given after an overnight fast, and the second oral dose was given 12 hours later but four hours after a light meal

10 The results of the study are shown in Figs 2 and 3, where Fig 2 shows the plasma concentration over time of the OD tablets (fed) vs Cipro™ (fed), and Fig 3 shows the plasma concentration of the OD tablets (fed) vs Cipro™ (fasted). Figures 2 and 3 are based on the following data listed in Table 14 and Table 15, respectively, below

TABLE 14

Time (Hr)	Mean Concentrations (mcg/mL)	
	A	C
0	0 0000	0 0000
0 5	0 2190	*
1	1 0964	0 3430
1 5	1 9702	*
2	2 0397	0 9751
2 5	1 8232	*
3	1 5617	1 6335
4	1 2265	2 6216
5	1 0123	2 9162
6	0 7777	2 0336
8	0 5291	1 4256
10	0 3527	1 3841
12	0 2608	0 9790
12 5	0 3159	*
13	0 4176	*
13 5	0 8401	*
14	1 9238	0 5942
14 5	1 8384	*
15	1 6543	*
16	1 2336	0 4393
17	0 9689	*
18	0 8258	0 3357
20	0 5962	*
22	0 4366	*
24	0 3653	0 1843

A 500 mg b i d Fed (FDA Meal)

C 1000 mg OD Fed (FDA Meal)

*For OD formulation these sampling points were not included

TABLE 15

Time (Hr)	Mean Concentrations (mcg/mL)	
	B	C
0	0 0000	0 0000
0 5	1 3580	*
1	2 4747	0 3430
1 5	2 7413	*
2	2 3684	0 9751
2 5	2 0204	*
3	1 5997	1 6335
4	1 1985	2 6216
5	0 9429	2 9162
6	0 7298	2 0336
8	0 5172	1 4256
10	0 3575	1 3841
12	0 2709	0 9790
12 5	0 9855	*
13	2 5113	*
13 5	2 7718	*
14	2 4378	0 5942
14 5	1 9856	*
15	1 7173	*
16	1 1702	0.4393
17	0 8631	*
18	0 7360	0 3357
20	0 5095	*
22	0 4207	*
24	0 3431	0 1843

B 500 mg b i d Fasting

C 1000 mg OD Fed (FDA Meal)

*For OD formulation these sampling points were not included

5

The OD formulation gave a plasma concentration time profile desirable for once daily dosage form in that the peak plasma concentration (C_{max}) was comparable to that for the immediate release drug indicating a similar rate of absorption of the drug. The total bioavailability of the drug AUC_(0-∞) (Area Under the Curve) was also comparable to that of immediate release tablets indicating that all of the drug is released from the formulation during its residence time in the stomach. See Table 16

10

56

TABLE 16

Study	Cmax (µg/ml)	AUC _(0-∞) (µg h/ml)
Ciprofloxacin 1000 mg OD (Fed)	3.04	24.81
Cipro™ 500 mg Bid (Fasted)	3.17	26.28
Cipro™ 500 Mg Bid (Fed)	2.68	22.39

Table 17 gives the AUC above MIC at the three levels of 0.1 µg/ml, 0.25 µg/ml and 0.5 µg/ml for ciprofloxacin OD 1000 mg vs Cipro™ 500 mg bid. These values for ciprofloxacin OD were better than those for Cipro™ immediate release tablets administered twice daily under fed conditions, indicating better therapeutic efficacy of the OD formulation when both immediate and controlled dosage forms were administered after food. The therapeutic efficacy of the OD tablets under fed condition was comparable to the therapeutic efficacy of the Cipro™ immediate release tablets administered under fasting conditions.

Based on the above results seen in Figures 1, 2, and 3, it is anticipated that a sustained release solid dosage form of ciprofloxacin would have to provide pharmacokinetic performance as measured by mean serum concentration, area under the serum/plasma concentration–time curve above minimum inhibitory concentrations and durations above minimum inhibitory serum/plasma concentrations of at least 70% as compared to immediate release divided dose treatment. While the above results have been specifically identified for 1,000 mg tablets, it is anticipated that 100–1,000 mg tablets of ciprofloxacin, orally administered to humans under fed conditions, would provide a medicament

serum/plasma concentration – time curve with an area under the curve (time zero to infinity), ranging from 3.5 to about 30 $\mu\text{g}\cdot\text{hours}/\text{ml}$. Similarly, it is anticipated that the 100 mg-1,000 mg tablets would provide a mean peak serum/plasma concentration ranging from about 0.5 to about 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Further, it is anticipated that the 100 mg-1,000 mg tablets would provide a medicament serum/plasma concentration – time curve with an area under the curve (above a minimum inhibitory concentration of 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), ranging from about 3 to about 26 $\mu\text{g}\cdot\text{hours}/\text{ml}$. It is also anticipated that the 100 mg-1,000 mg tablets would provide a medicament serum/plasma concentration – time curve with an area under the curve (above a minimum inhibitory concentration of 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$), ranging from about 2 to about 22 $\mu\text{g}\cdot\text{hours}/\text{ml}$. Finally, it is anticipated that they 100 mg-1,000 mg tablets would provide a medicament serum/plasma concentration – time curve with an area under the curve (above a minimum inhibitory concentration of 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), ranging from about 1 to about 18 $\mu\text{g}\cdot\text{hours}/\text{ml}$.

TABLE 17
AUC above MIC

Treatment	0.1 $\mu\text{g}/\text{ml h}$	0.25 $\mu\text{g}/\text{ml h}$	0.5 $\mu\text{g}/\text{ml h}$
Ciprofloxacin base 1000 mg, OD (Fed)	20.7 $\pm$ 4.4	17.4 $\pm$ 4.3	13.2 $\pm$ 4.1
Cipro TM 2 x 500 mg bid (Fasted)	21.5 $\pm$ 3.7	18.0 $\pm$ 3.8	13.4 $\pm$ 4.0
Cipro TM 2 x 500 mg bid (Fed)	17.68 $\pm$ 3.9	14.2 $\pm$ 3.9	9.7 $\pm$ 3.4

Thus, a minor change in the percentage of hydrophilic polymer (sodium alginate) from 0.71% w/w of the composition to 0.34% w/w of the composition resulted in a dramatic and unexpected improvement in the pharmacodynamic

and pharmacokinetic parameters, which are important measures of therapeutic efficacy

EXAMPLE 6

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

TABLE 18

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1012.10	68.53
Xanthan Gum	45.0	3.05
Sodium Bicarbonate	200	13.54
Croscopvidone	176.82	11.97
Magnesium Stearate	33	2.23
Talc	10	0.68
Total	1476.92	100

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 19

TABLE 19

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	34
2	51.4
4	69.0
6	94.8
8	100.5

EXAMPLE 7

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

59

TABLE 20

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1012.10	69.47
Sodium Alginate	25	1.72
Sodium Bicarbonate	200	13.73
Croscopolldone	176.82	12.14
Magnesium Stearate	33	2.27
Talc	10	0.69
Total	1456.92	100.02

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 21.

TABLE 21

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	34.6
2	52
3	68.4
4	79.5
6	92.4
8	95.7

EXAMPLE 8

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

TABLE 22

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1012.10	69
Sodium Alginate	5.0	0.34
Sodium Bicarbonate	200	13.63
Crospovidone	176.82	12.05
Magnesium Stearate	33	2.25
Talc	10	0.68
Methocel K15M	30	2.04
Total	1466.92	99.99

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 23.

TABLE 23

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	43.6
2	57.6
3	74.4
4	87.0
6	97.5
8	100.2

EXAMPLE 9

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

TABLE 24

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015.18	75.15
Sodium Alginate	5.0	0.37
Xanthan Gum	15	1.11
Sodium Bicarbonate	200	14.8
Crospovidone	72.75	5.39
Magnesium Stearate	33	2.44
Talc	10	0.74
Total	1350.93	100

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 25.

TABLE 25

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	39.2
2	54.2
3	72.39
4	84.9
6	100.29

EXAMPLE 10

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

62

TABLE 26

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015 18	67 35
Sodium Alginate	5 0	0 33
Xanthan Gum	15	1 0
Crospovidone	176 82	11 73
Magnesium Stearate	33	2 19
Talc	10	0 66
Sodium Carbonate	252 32	16 74
Total	1507 32	100

The tablets were prepared as described in Example 2 The tablets were tested for dissolution as described in Example 1 The dissolution results are given in Table 27

TABLE 27

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	31 34
2	59 86
3	75 3
4	81 69
6	90 39
8	91 5

EXAMPLE 11

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

TABLE 28

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015.18	69.68
Sodium Alginate	7.28	0.5
Xanthan Gum	15	1.03
Sodium Bicarbonate	200	13.72
Crospovidone	176.82	12.13
Magnesium Stearate	33	2.26
Talc	10	0.69
Total	1457.28	99.99

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 29.

TABLE 29

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	40.06
2	59.26
3	86.19
4	96.39
6	100.2

EXAMPLE 12

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base.

64

TABLE 30

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015.18	70.43
Sodium Alginate	5.0	0.35
Xanthan Gum	1.46	0.1
Sodium Bicarbonate	200	13.87
Croscopovidone	176.82	12.27
Magnesium Stearate	33	2.29
Talc	10	0.69
Total	1441.46	100

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 31.

TABLE 31

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	33.34
2	58.94
3	76.11
4	83.91
6	95.7

EXAMPLE 13

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base.

TABLE 32

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015 18	69 44
Sodium Alginate	5 0	0 34
Xanthan Gum	21 83	1 5
Sodium Bicarbonate	200	13 68
Crospovidone	176 82	12 1
Magnesium Stearate	33	2 26
Talc	10	0 68
Total	1461 83	100

5 The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 33.

TABLE 33

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	44 2
2	61 86
3	87 9
4	98 7
6	106 95

EXAMPLE 14

10 This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base.

TABLE 34

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1016.19	72.51
Sodium Alginate	5.0	0.36
Xanthan Gum	15	1.07
Sodium Bicarbonate	145.5	10.38
Crospovidone	176.82	12.61
Magnesium Stearate	33	2.35
Talc	10	0.71
Total	1401.51	99.99

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 35.

TABLE 35

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	44.46
2	56.8
3	65.91
4	74.19
6	89.31
8	98.49

Table 36 below summarizes Examples 5-14 above with respect to their ingredients and includes the dissolution profile of each formulation.

TABLE 36

W/O 01/64183

Ingredient	% w/w in Example									
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ciprofloxacin base	69.9	68.53	69.47	69	75.15	67.35	69.68	70.43	69.44	72.15
Xanthan gum 0.5-2.0	1.03	3.05	None	None	1.11	1.0	1.03	0.1	1.5	1.07
Sodium alginate 0.2-0.9	0.34	None	1.72	0.34	0.37	0.33	0.5	0.35	0.34	0.36
XL polyvinylpyrrolidone 5-20	12.15	11.97	12.14	12.05	5.39	11.73	12.13	12.27	12.1	12.61
Sodium bicarbonate 10-25	13.74	13.54	13.73	13.63	14.8	None	13.72	13.87	13.68	10.38
Sodium carbonate						16.74				
Methocel K 15 M				2.04						
[Ratio Xanthan:Alginate] 10:1-1:1	3.03:1	NA	NA	NA	3:1	3.03:1	2.06:1	0.29:1	4.41:1	2.97:1
Time (hours)	Percent Cumulative Release									
1	35.49	34	34.6	43.6	39.2	31.4	40.06	33.34	44.2	44.46
2	53.61	51.4	52	57.6	54.2	59.86	59.26	58.94	61.86	56.8
3			66.4	74.4	72.4	75.3	86.19	76.11	87.9	65.91
4	82.33	69	79.5	87.0	84.9	81.69	96.39	83.91	98.7	74.19
6	98.72	94.8	92.4	97.5	100.29	90.39	100.2	95.7	106.95	89.31
8		100.5	95.7	100.2		91.5				98.49

PCT/IB01/00279

6

EXAMPLE 15

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

TABLE 37

5

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015.18	67.98
Sodium Alginate	5.0	0.003
Xanthan Gum	15.0	0.01
Crospovidone	176.82	11.84
Mag Stearate	33.0	2.21
Talc	10.0	0.67
Calcium Carbonate	238.27	15.96
Total	1493.27	98.673

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 38.

10

TABLE 38

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	44.4
2	62.4
3	73.11
4	78.0
6	84.09
8	87.0

EXAMPLE 16

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

TABLE 39

5

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015.18	69.32
Sodium Alginate	14.55	0.009
Xanthan Gum	15.0	0.01
Sod. Bicarbonate	200.0	13.66
Croscopovidone	176.82	12.07
Magnesium Stearate	33.0	2.25
Talc	10.0	0.68
TOTAL	1464.55	97.32

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 40.

10

TABLE 40

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	37.9
2	45.06
3	65.91
4	71.1
6	78.81

20
20

EXAMPLE 17

This example illustrates the present invention when the active ingredient is ciprofloxacin base

TABLE 41

5

Ingredient	Weight (mg/tablet)	% w/w
Ciprofloxacin	1015.18	67.11
Sodium Alginate	5.0	0.003
Xanthan Gum	72.75	4.81
Sodium Bicarbonate	200.0	13.22
Crospovidone	176.82	11.69
Magnesium Stearate	33.0	2.18
Talc	10.0	0.006
TOTAL	1512.75	99.019

The tablets were prepared as described in Example 2. The tablets were tested for dissolution as described in Example 1. The dissolution results are given in Table 42.

10

TABLE 42

Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	32.26
2	47.2
3	63.3
4	74.01
6	94.2

Other than the above experiments, the following formulations were made into tablets as described above. Dissolution and floating characteristics testing

was also done for the following formulations. One or the other, i.e., the dissolution profile or floating characteristics, were found to be unsatisfactory in comparison to the above examples, for tablets according to the following formulations

5

TABLE 43

Ingredient	Example 18	Example 19
Ciprofloxacin	1015.18	1015.18
Sodium Alginate	0	5.0
Xanthan Gum	15.0	0
Sodium Bicarbonate	200.0	200.0
Crospovidone	176.82	176.82
Magnesium Stearate	33.0	33.0
Talc	10.0	10.0
TOTAL	1450.00	1440.0
DISSOLUTION		
Time (hrs)	Cumulative Percent Release	
1	68.8	52.5
2	93.2	68.94
3	104.1	90.39
4	-	100.8
6	-	104.79
8	-	-

TABLE 44

Ingredients	Example 20	Example 21	Example 22	Example 23	Example 24
Ciprofloxacin	1016 19	1016 19	1012 1	1016 19	1012 1
Sodium Alginate	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0
Crospovidone	176 82	176 82	176 82	176 82	176 82
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0
Methocel K15M	15 0	-	-	-	-
Gellan Gum (Gelrite)	-	15 0	30 0	-	-
Carrageenan	-	-	-	15 0	45 0
TOTAL	1456 01	1456 01	1466 92	1456 01	1481 92
DISSOLUTION					
Time (hrs)	Cumulative Percent Release				
1	48 66	50 74	49 6	72 46	88 8
2	63 54	62 86	58 2	81 54	93 2
3	80 31	74 19	67 2	87 09	97 8
4	89.49	80 79	74 4	92 1	99 0
6	100 11	91 71	88 2	96 45	100 2
8	101 7	99 99	95 1	97 11	101 1

73

TABLE 45

Ingredients	Example 25	Example 26	Example 27	Example 28	Example 29	Example 30
Ciprofloxacin	1015 18	1012 1	1015 18	1012 1	1015 18	1012 1
Xanthan Gum	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0
Crospovidone	176 82	176 82	176 82	176 82	176 82	176 82
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0
Carbopol 971 P	5 0	10 0	-	-	-	-
Methyl Cellulose	-	-	5 0	20 0	-	-
Eudragit EPO	-	-	-	-	5 0	30 0
TOTAL	1455 0	1446 92	1455 0	1456 92	1455 0	1466 92
DISSOLUTION						
Time (hrs)	Cumulative Percent Release					
1	45 2	56 8	74 26	68 2	94 26	101 4
2	59 34	67 0	87 06	83 0	94 94	-
3	71 79	76 8	95 61	92 4	97 89	-
4	80 91	84 9	97 71	95 4	98 79	-
6	92 01	95 1	99 21	99 0	-	-
8	93 0	97 5	100 59	100 8	-	-

TABLE 46

Ingredient	Example 31	Example 32	Example 33	Example 34	Example 35	Example 36
Ciprofloxacin	1015 18	1012 1	1015 18	1012 1	1015 18	1012 1
Sodium Alginate	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0
Xanthan Gum	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0
Ac-di-sol	176 82	100 0	-	-	-	-
Sodium Starch glycolate	-	-	176 82	125 0	-	-
MCC (Avicel pH 101)	-	-	-	-	176 82	125 0
TOTAL	1455 0	1375 1	1455 0	1400 1	1455 0	1400 1
DISSOLUTION						
Time (hrs)	Cumulative Percent Release					
1	42 86	47 6	57 46	53 8	67 4	62 6
2	51 4	55 8	65 6	62.4	79 26	74 4
3	60 21	62 4	72 81	70 8	86 7	84 9
4	66 81	67 5	77 19	75 6	91 5	88 2
6	81 09	76 2	84 69	82 4	95 49	94 8
8	87 6	83 1	92 31	88 2	98 79	97 2

25

TABLE 47

Ingredient	Example 37	Example 38	Example 39
Ciprofloxacin	1015 18	1015 18	1015 18
Sodium Alginate	5 0	5 0	5 0
Xanthan Gum	15 0	15 0	15 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0	200 0
Crospovidone	0	261 9	363 75
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0
TOTAL	1278 18	1540 08	1641 93
DISSOLUTION			
Time (hrs)	Cumulative Percent Release		
1	66 66	49 2	57 26
2	79 8	75 66	77 74
3	91 2	96 99	106 2
4	94 71	100 71	-
6	97 59	-	-

76

TABLE 48

Ingredients	Example 40	Example 41	Example 42
Ciprofloxacin	1016 19	1016 19	1016 19
Sodium Alginate	5 0	5 0	5 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0	200 0
Crospovidone	176 82	176 82	176 82
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0
Methocel K15M	15 0	-	-
Gellan gum (Gelrite)	-	15 0	-
Carrageenan	-	-	15 0
TOTAL	1456 01	1456 01	1456 01
DISSOLUTION			
Time (hrs)	Cumulative Percent Release		
1	48 66	50 74	72 46
2	63 54	62 86	81 54
3	80 31	74 19	87 09
4	89 49	80 79	92 1
6	100 11	91 71	96 45
8	101 7	99 99	97 11

77

TABLE 49

Ingredients	Example 43	Example 44	Example 45
Ciprofloxacin	1015 18	1015 18	1015 18
Xanthan Gum	15 0	15 0	15 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0	200 0
Crospovidone	176 82	176 82	176 82
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0
Carbopol 971 P	5 0	-	-
Methyl Cellulose	-	5 0	-
Eudragit EPO	-	-	5 0
TOTAL	1455 01	1455 01	1455 01
DISSOLUTION			
Time (hrs)	Cumulative Percent Release		
1	45 2	74 26	94 26
2	59 34	87 06	94 94
3	71 79	95 61	97 69
4	80 91	97 71	98 79
6	92 01	99 21	-
8	93 0	100 59	-

TABLE 50

Ingredients	Example 46	Example 47	Example 48
Ciprofloxacin	1015 18	1015 18	1015 18
Sodium Alginate	5 0	5 0	5 0
Xanthan Gum	15 0	15 0	15 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0	200 0
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0
Ac-di-sol	176 82	-	-
Sodium Starch glycolate	-	176 82	-
MCC (Avicel pH 101)	-	176 82	-
TOTAL	1455 0	1455 0	1455 0
DISSOLUTION			
Time (hrs)	Cumulative Percent Release		
1	42 86	57 46	67 4
2	51 4	65 6	79 26
3	60 21	72 81	86 7
4	66 81	77 19	91 5
6	81 09	84 69	95 49
8	87 6	92 31	98 79

79

TABLE 51

Ingredients	Example 49
Ciprofloxacin	1015 18
Sodium Alginate	5 0
Xanthan Gum	15 0
Crospovidone	176 82
Magnesium Stearate	33 0
Talc	10 0
Potassium Bicarbonate	238 34
TOTAL	1493 34
DISSOLUTION	
Time (hrs)	Cumulative Percent Release
1	69 06
2	77 74
3	85 2
4	87 0
6	87 0
8	98 1

~~80~~

80

TABLE 52

Ingredient	Example 50	Example 51
Ciprofloxacin	1015 18	1015 18
Sod Alginate	0	1 46
Xanthan Gum	15 0	15 0
Sodium Bicarbonate	200 0	200 0
Crospovidone	176 82	176 82
Magnesium Stearate	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0
TOTAL	1450 00	1451 46
DISSOLUTION		
Time (hrs)	Cumulative Percent Release	
1	68 8	51 46
2	93 2	65 34
3	104 1	84 39
4	-	92 79
6	-	97 41

TABLE 53

Ingredient		Example 52
Ciprofloxacin		1015 18
Sodium Alginate		5 0
Sodium Bicarbonate		200 0
Crospovidone		176 82
Magnesium Stearate		33 0
Talc		10 0
TOTAL		1440 0
DISSOLUTION		
Time (hrs)		Cumulative Percent Release
1		52 5
2		68 94
3		90 39
4		100 8
6		104 79

TABLE 54

Ingredient	Example 53	Example 54	Example 55	Example 56
Ciprofloxacin	1015 18	1016 19	1015 18	1015 18
Sodium Alginate	5 0	5 0	5 0	5 0
Xanthan Gum	15 0	15 0	15 0	15 0
Sodium Bicarbonate	0	72 75	291 0	436 5
Crospovidone	176 82	176 82	176 82	176 82
Magnesium Stearate	33 0	33 0	33 0	33 0
Talc	10 0	10 0	10 0	10 0
TOTAL	1255 0	1328 76	1546 0	1691 5
DISSOLUTION				
Time (hrs)	% released			
1	73 06	50 86	49 0	42 46
2	73 7	63 6	72 14	74 66
3	-	73 89	96 3	96 6
4	94 8	83 7	103 8	104 1
6	87 9	93 51	-	-
8	-	98 19	-	-

While the invention has been described by reference to specific examples, this was for purposes of illustration only. Numerous alternative
5 embodiments will be apparent to those skilled in the art and are considered to be within the scope of the invention.

CLAIMS

- 1 A once daily tablet formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, from about 0.1% to about 8.0% of a viscolyzing agent and/or a gelling agent, about 5.0% to about 15% of a gas generating agent, and about 3.0% to about 15% of a swelling agent, said percentages being w/w of the composition
- 2 A once daily tablet formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, from about 0.2% to about 5.0% of a viscolyzing agent and/or a gelling agent, about 5.0% to about 15% of a gas generating agent and about 5.0% to about 15% of a swelling agent, said percentages being w/w of the composition
- 3 The formulation of claim 1 or 2, wherein the viscolyzing agent is either a carbohydrate gum or cellulose ethers
- 4 The formulation of claim 3, wherein the carbohydrate gum is xanthan gum and the cellulose ether is hydroxypropyl methylcellulose.
(methocel)
- 5 The formulation of claim 1 or 2, wherein the gelling agent is sodium alginate

- 6 The formulation of claim 1 or 2, wherein either or both the viscolyzing agent and gelling agent are used
- 7 The formulation of claim 6, wherein the viscolyzing agent is xanthan gum
- 8 The formulation of claim 3, wherein the gas generating agent is selected from the group consisting of sodium bicarbonate, calcium carbonate sodium carbonate, and mixtures thereof
- 9 The formulation of claim 3 wherein the swelling agent is crosslinked polyvinylpyrrolidone
- 10 A once daily formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, about 0.2% to about 0.5% sodium alginate about 0.5 to about 2.0% xanthan gum, about 10.0% to about 25% sodium bicarbonate, and about 5.0% to about 20% cross-linked polyvinylpyrrolidone, said percentages being w/w of the composition, wherein the weight ratio of sodium alginate to xanthan gum is between about 1:1 to about 1:10
- 11 The formulation of claim 10 comprising 69.9% ciprofloxacin base, 0.34% sodium alginate, 1.03% xanthan gum 13.7% sodium

bicarbonate, 12.1% cross-linked polyvinylpyrrolidone, and optionally other pharmaceutical excipients

- 12 The formulation of claim 10 in the form of a tablet
- 13 A once daily homogenous, single layer tablet formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin in the stomach or upper part of the small intestine comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, about 0.2% to about 0.5% sodium alginate, about 0.5 to about 2.0% xanthan gum, about 10.0% to about 25% sodium bicarbonate, and about 5.0% to about 20% cross-linked polyvinylpyrrolidone, said percentages being w/w of the composition, wherein the weight ratio of sodium alginate to xanthan gum is between about 1:1 to about 1:10
- 14 The formulation of claim 13 comprising 69.9% ciprofloxacin base, 0.34% sodium alginate, 1.03% xanthan gum, 13.7% sodium bicarbonate, 12.1% cross-linked polyvinylpyrrolidone, and optionally other pharmaceutical excipients
- 15 A once daily tablet formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin in the stomach or upper part of the small intestine comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, about 0.2% to about 0.5% sodium alginate, about 0.5 to about 2.0% xanthan gum, about 10.0% to about 25% sodium

86

bicarbonate and about 5.0% to about 20% cross-linked polyvinylpyrrolidone, said percentages being w/w of the composition, wherein the weight ratio of sodium alginate to xanthan gum is between about 1:1 to about 1:10 said ingredients present in said relative proportions in a single layer

- 16 The formulation of claim 15 comprising 69.9% ciprofloxacin base, 0.34% sodium alginate, 1.03% xanthan gum, 13.7% sodium bicarbonate, 12.1% cross-linked polyvinylpyrrolidone, and optionally other pharmaceutical excipients
- 17 The formulation of claim 15 in the form of a tablet
- 18 A once daily tablet formulation for oral administration in humans for the controlled release of ciprofloxacin in the stomach or upper part of the small intestine comprising a pharmaceutically effective amount of ciprofloxacin, about 0.2% to about 0.5% sodium alginate, about 0.5 to about 2.0% xanthan gum about 10.0% to about 25% sodium bicarbonate and about 5.0% to about 20% cross-linked polyvinylpyrrolidone, said percentages being w/w of the composition, wherein the weight ratio of sodium alginate to xanthan gum is between about 1:1 to about 1:10
- 19 The formulation of claim 18 comprising 69.9% ciprofloxacin base 0.34% sodium alginate, 1.03% xanthan gum, 13.7% sodium

bicarbonate, 12 1% cross-linked polyvinylpyrrolidone, and optionally other pharmaceutical excipients

- 20 The formulation of claim 18 in the form of a tablet
- 21 A sustained release formulation comprising ciprofloxacin which releases more than 50% of the drug in less than 4 hours and releases more than 60% of the drug in less than 8 hours
- 22 A sustained release formulation which releases more than 50% of the drug within about 2-4 hours and releases more than 60% of the drug within about 4-8 hours
- 23 The formulation of claim 22, suitable for once-a-day profile
- 24 The formulation of claim 23 in the form of a tablet or a capsule
- 25 The formulation of claim 24 in the form of a tablet which is coated with a pharmaceutically acceptable excipient
- 26 A sustained release formulation comprising 100-1000 mg of ciprofloxacin and pharmaceutically acceptable excipients, wherein the total weight of the dosage unit is less than 2000 mg
- 27 The formulation of claim 26 wherein the pharmaceutically acceptable excipients comprises a viscolyzing agent and/or a gelling agent, a gas generating component, and a swelling agent



- 28 The formulation of claim 27, which comprises from about 0.1% to about 8.0% of a viscolyzing agent and/or a gelling agent, about 5.0% to about 15% of a gas generating agent and about 3.0% to about 15% of a swelling agent, said percentages being w/w of the composition
- 29 The formulation of claim 28, which comprises from about 0.2% to about 5.0% of a viscolyzing agent and/or a gelling agent, about 5.0% to about 15% of a gas generating agent and about 5.0% to about 15% of a swelling agent, said percentages being w/w of the composition
- 30 The formulation of claim 29, wherein the viscolyzing agent is either xanthan gum or hydroxypropyl methylcellulose (methocel) and the gelling agent is sodium alginate
- 31 The formulation of claim 30, wherein both the viscolyzing agent and sodium alginate are used
- 32 The formulation of claim 31, wherein the viscolyzing agent is xanthan gum
- 33 The formulation of claim 28, wherein the gas generating agent is selected from the group consisting of sodium bicarbonate, calcium carbonate, sodium carbonate and mixtures thereof
- 34 The formulation of claim 28, wherein the swelling agent is crosslinked polyvinylpyrrolidone

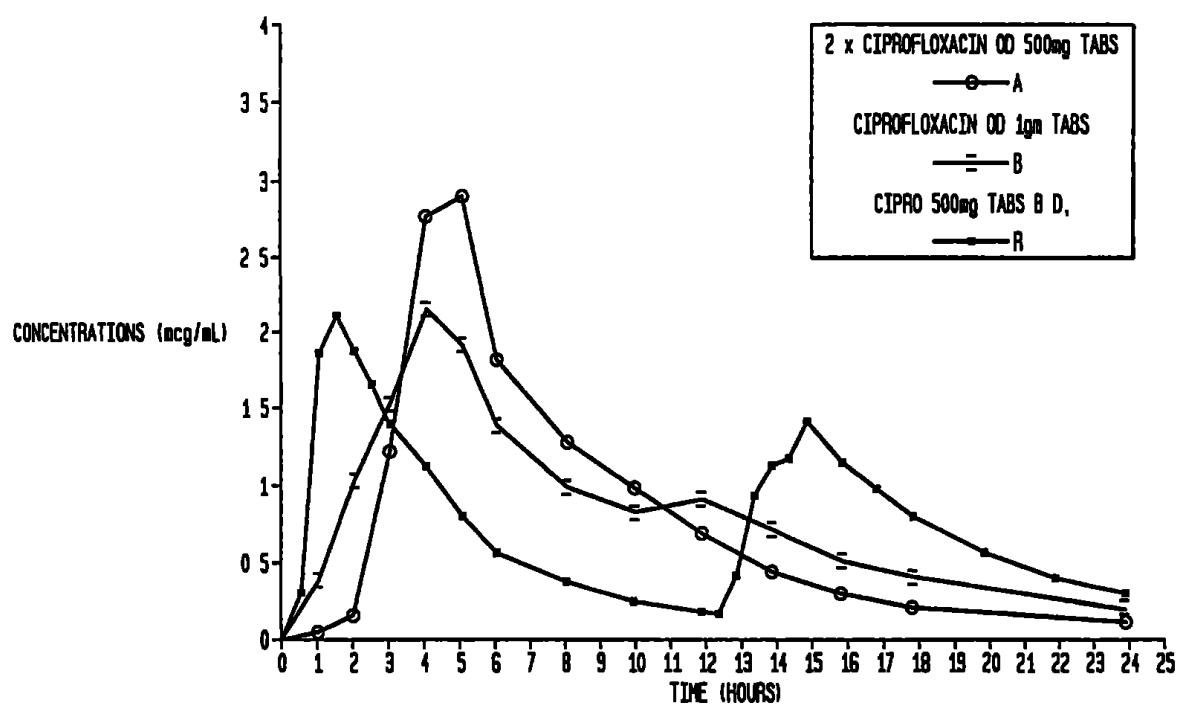
- 35 The formulation of claim 26 which is suitable for once-a-day profile
- 36 The formulation of claim 26 in the form of tablet or capsule
- 37 The formulation of claim 26 in the form of a tablet which is coated with a pharmaceutically acceptable excipient
- 38 A sustained release solid dosage form of ciprofloxacin which, when orally administered in humans under fed conditions, provides mean peak serum/plasma concentration, area under the serum/plasma concentration-time curve above minimum inhibitory concentrations and durations above minimum inhibitory serum/plasma concentrations, of not less than 70% when compared with respect to divided doses of equivalent amount of conventional immediate release ciprofloxacin solid dosage form
- 39 The sustained release solid dosage form of claim 38 which, when orally administered in humans under fed conditions, provides a medicament serum/plasma concentration - time curve with an area under the curve, time zero to infinity, ranging from about 3.5 to about 30 µg-hours/ml
- 40 The sustained release solid dosage form of claim 38 which, when orally administered in humans under fed conditions provides a mean

peak serum/plasma concentration ranging from about 0.5 to about 4 $\mu\text{g/ml}$

- 41 The sustained release solid dosage form of claim 38 which, when orally administered in humans under fed conditions, provides a medicament serum/plasma concentration - time curve with an area under the curve above a minimum inhibitory concentration of 0.1 $\mu\text{g/ml}$ ranging from about 3 to about 26 $\mu\text{g-hours/ml}$
- 42 The sustained release solid dosage form of claim 38 which, when orally administered in humans under fed conditions, provides a medicament serum/plasma concentration - time curve with an area under the curve above a minimum inhibitory concentration of 0.25 $\mu\text{g/ml}$, ranging from about 2 to about 22 $\mu\text{g-hours/ml}$
- 43 The sustained release solid dosage form of claim 38 which, when orally administered in humans under fed conditions, provides a medicament serum/plasma concentration - time curve with an area under the curve above a minimum inhibitory concentration of 0.5 $\mu\text{g/ml}$, ranging from about 1 to about 18 $\mu\text{g-hours/ml}$

FIG 1

LINEAR PLOT OF MEAN SERUM CIPROFLOXACIN CONCENTRATIONS VERSUS TIME IN HEALTHY MALE HUMAN SUBJECTS



WFO 01/64183

1/3

PCT/IB01/00279

FIG 2

LINEAR PLOT OF PLASMA CIPROFLOXACIN CONCENTRATIONS VERSUS TIME IN HEALTHY MALE HUMAN SUBJECTS (N=12)
(TEST FED VS REFERENCE FED)

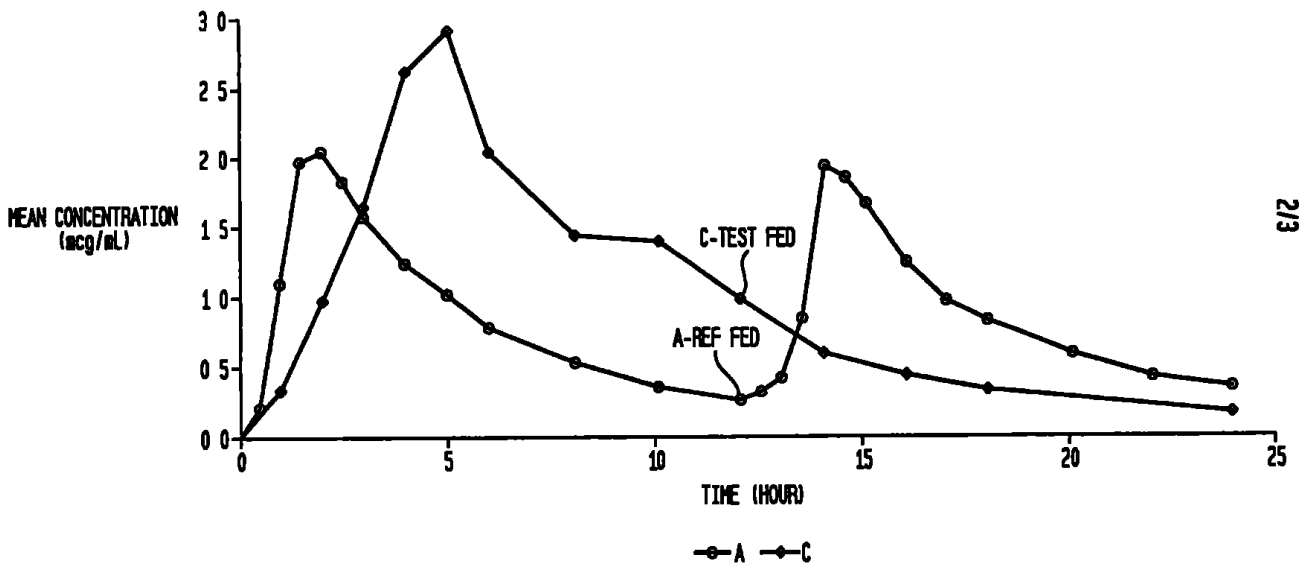
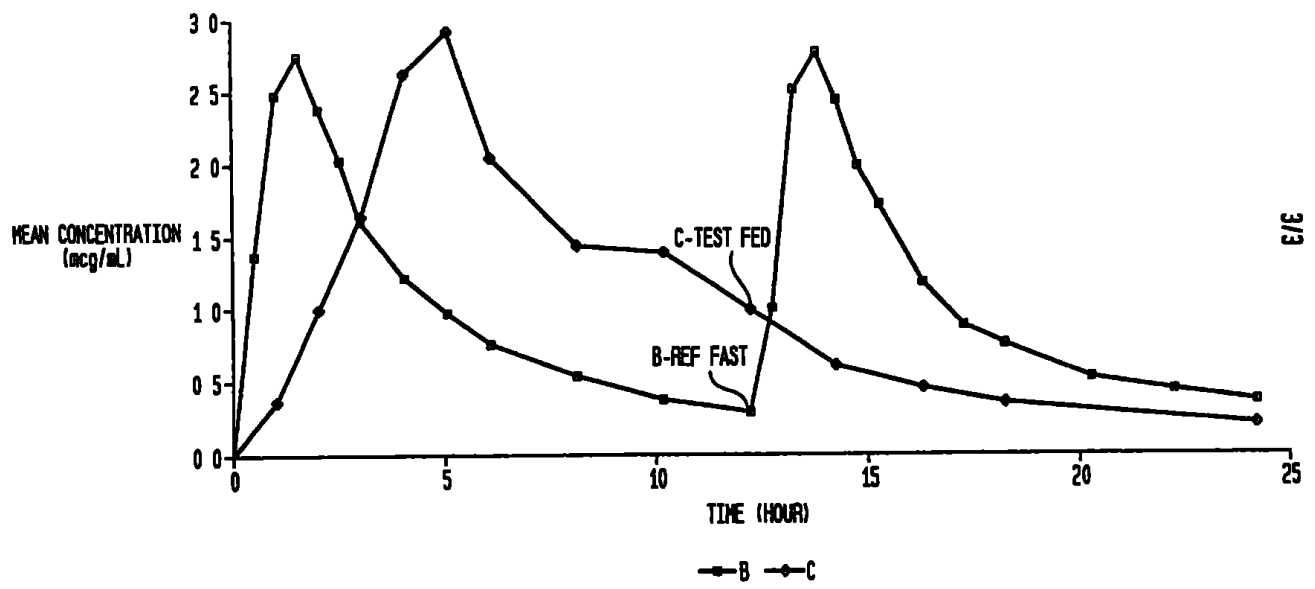


FIG 3



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K9/20

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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 practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199422 Derwent Publications Ltd, London, GB, Class A96, AN 1994-178692 XP002173158 & JP 06 024959 A (BAYER YAKUHIN KK), 1 February 1994 (1994-02-01) cited in the application abstract	1-43
X,P	WO 00 15198 A (RANBAXY) 23 March 2000 (2000-03-23) claims	1-43
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.**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 document 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
- A⁺ document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2001

Date of mailing of the international search report

17/08/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/IB 01/00279

95

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 292 518 A (E H KUHRTS) 8 March 1994 (1994-03-08) claims examples column 6, line 8 - line 38	1-43
A	EP 0 669 129 A (BAYER) 30 August 1995 (1995-08-30) cited in the application claims examples	1-43

Form PCT/ISA/210 (continuation of annex sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 01/00279

96

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 6024959	A	01-02-1994	NONE		
WO 0015198	A	23-03-2000	AU	1779499 A	03-04-2000
			EP	1107741 A	20-06-2001
			NO	20011276 A	10-05-2001
US 5292518	A	08-03-1994	US	4965252 A	23-10-1990
			US	5023245 A	11-06-1991
			US	5096714 A	17-03-1992
			AU	617822 B	05-12-1991
			AU	3661689 A	04-01-1990
			CA	1333997 A	17-01-1995
			DE	68905096 D	08-04-1993
			DE	68905096 T	17-06-1993
			EP	0349235 A	03-01-1990
			GB	2221390 A, B	07-02-1990
			IE	208189 L	28-12-1989
			JP	2048531 A	19-02-1990
			US	5445826 A	29-08-1995
			US	5466469 A	14-11-1995
			US	5118510 A	02-06-1992
			US	5641511 A	24-06-1997
			CA	2030449 A	23-05-1991
EP 669129	A	30-08-1995	DE	4406424 A	31-08-1995
			CA	2143500 A	29-08-1995
			JP	8040879 A	13-02-1996
			US	5651985 A	29-07-1997

TRADUCCIÓN OFICIAL No 02-898

Efectuada el día 28 de agosto de 2002, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No 819 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PTC)**

**(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional**

(43) Fecha de Publicación Internacional

7 de Septiembre de 2001 (07 09 2001)

(10) Número de Publicación Internacional: WO 01/64183 AI

(51) Clasificación internacional de Patentes' A61K 9/00, 9/20

(21) Número de Solicitud internacional PCT/IB01/00279

(22) Fecha de Presentación Internacional 28 de febrero de 2001

(28 02 2001)

(25) Idioma en que se hizo la Presentación Inglés

(26) Idioma en que se hizo la Publicación Inglés

(30) Datos de Prioridad

09/517 887

3 de marzo de 2000 (03 03 2000)

US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados con excepción de los Estados Unidos) **RANBAXY LABORATORIES LIMITED** [IN/IN], 19, Nebru Place, Nueva Delhi 110 019, Maharashtra IN)

(72) inventores, y

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos solamente) **TALWAR, Naresh** [IN/IN], L-48-B, Malviya, Nagar, Nueva Delhi 110 017, Maharashtra (IN) **STANIFORTH, John, N** [GB/GB], High Trees, 170 Bloomfield Road, Bath, Somerset BA2 2AT (GB) **RAMPAL, Ashok** [IN/IN], 14, Sewa Nagar, Ram Tirath Road, Amritsar, Amritsar 143 001, Punjab (IN) **MUKHERJI, Gour** [IN/IN], E-12/31, Phase-I, DLF Qutab Enclave, Gurgaon 122 002 (IN) **VISHWANATHAN, Badri, N** [IN/IN], Plot No 25, 2nd Main Road, Kannan Nagar, Madipakkam, Chennai 500 091 (IN) **KHERA, Brij** [IN/IN], G-54, Bali Nagar, Nueva Delhi 110 015, Maharashtra (IN)

(74) Representante Común **RANBAXY LABORATORIES LIMITED:** Deshmukh, Jayadeep, R , 600 College Road East, Suite 2100, Princeton, NF 08540 (US)

(81) Estados Designados (nacionales) AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) Estados Designados (regionales) patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG SW), patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

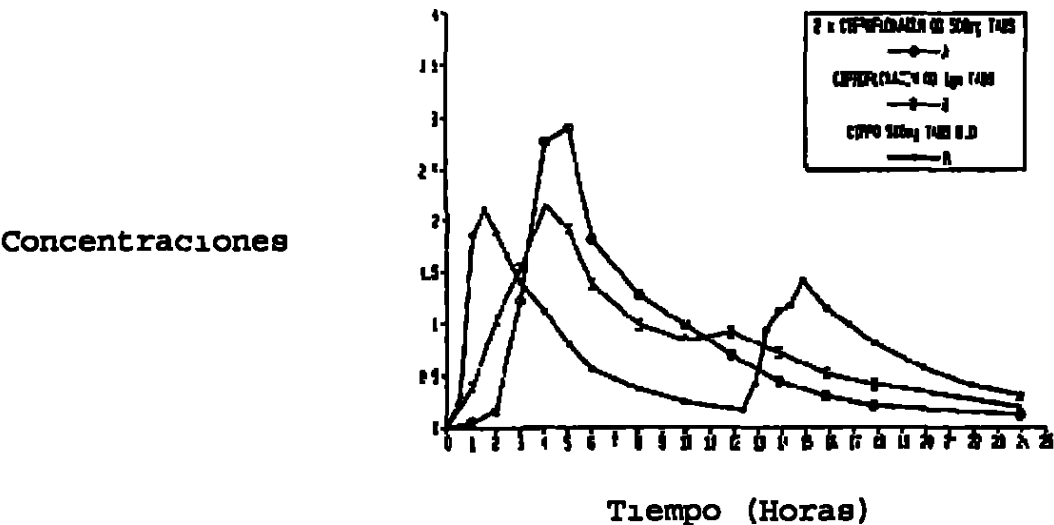
Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volver a ser publicada en el evento de que se reciban modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen el comienzo de cada emisión regular de la Gaceta del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT)

(54) **Título:** SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA PARA LA DROGA CIPROFLOXACIN ADMINISTRADA ORALMENTE UNA VEZ AL DÍA

GRAFICACIÓN LINEAL DE LAS CONCENTRACIONES MEDIAS DE SUERO DE CIPROFLOXACIN VERSUS EL TIEMPO EN SUJETOS HUMANOS MASCULINOS SALUDABLES



(57) **Resumen:** Una formulación de una tableta una vez al día para administración oral en humanos para la liberación controlada de ciprofloxacin que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciprofloxacin de alrededor de 0.1% a alrededor de 8.0% de un agente de viscosidad y/o de un gelificante, alrededor de 5.0% a alrededor de 15% de un agente generador de gas, y alrededor 3.0% a alrededor de 15% de un agente de expansión, porcentajes éstos que son en peso/peso de la composición

WO 01/64183 A1

**SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA PARA LA DROGA CIPROFLOXACIN
ADMINISTRADA ORALMENTE UNA VEZ AL DÍA**

ANTECEDENTES DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con una composición farmacéutica en la forma de tabletas o cápsulas que proporciona una combinación de control espacial y temporal de la liberación de una droga, específicamente para la droga ciprofloxacina, a un paciente, para resultados terapéuticos efectivos. La composición farmacéutica comprende ciprofloxacina, un componente que genera gas, un agente de expansión, y por lo menos uno cualquiera de los agentes de viscosidad o de los agentes gelificantes. El agente de expansión pertenece a una clase de compuestos altamente absorbentes comúnmente denominados superdesintegrantes. Esta clase de compuestos incluye, por ejemplo, polivinilpirrolidona unida intermolecularmente y carboximetilcelulosa sódica unida intermolecularmente. El agente de viscosidad es un material altamente viscoso que al entrar en contacto con el fluido gástrico atrapa el gas producido por el componente que genera gas. El agente de viscosidad comprende, por ejemplo, una goma de carbohidrato,

v g goma de xantano o un éter de celulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (metocel) El agente gelificante preferiblemente es un agente gelificante con unión intermolecular, tal como una sal soluble en agua de uno o más ácidos poliurónicos, v g alginato sódico

El sistema de liberación de droga controlado y mejorado del presente invento está diseñado para liberar ciprofloxacín en forma eficaz a un paciente durante un período de tiempo específico (control temporal) y en una porción particular del tracto gastrointestinal del paciente (control espacial) El sistema de liberación de droga controlado y mejorado previene la liberación rápida de la dosis y permite a la administración más terapéutica de ciprofloxacín a una persona

Es bien conocido para quienes están familiarizados con la técnica que para las dolencias que requieren múltiples dosis de una droga en particular, los niveles sanguíneos de una droga necesitan mantenerse por encima de su nivel mínimo de efectividad y por debajo de su nivel tóxico mínimo con el fin de obtener los efectos terapéuticos deseados para impedir efectos tóxicos no deseados y para minimizar los efectos secundarios Cuando los niveles sanguíneos de una droga están

dentro de este rango, la droga es eliminada del cuerpo a una velocidad en particular. Un sistema de liberación de droga controlado por lo general está diseñado para entregar la droga a esta velocidad en particular, los niveles sanguíneos seguros y eficaces se mantienen por un período mientras que el sistema continúe liberando la droga a esta velocidad. La liberación controlada de una droga por lo general origina niveles sanguíneos sustancialmente constantes del ingrediente activo en comparación con las fluctuaciones no controladas observadas cuando a un paciente se le administran dosis múltiples de formas de dosis convencional de liberación rápida. La liberación controlada de la droga origina una terapia óptima y no solamente reduce la frecuencia de la dosificación sino que también puede reducir la severidad y la frecuencia de los efectos secundarios.

Los conceptos básicos precedentes de la liberación controlada de la droga son bien conocidos por quienes manejan la técnica. Se han realizado considerables esfuerzos en las últimas décadas para desarrollar sistemas de liberación controlada de droga farmacéuticamente nuevos que sean viables y terapéuticamente eficaces. La atención se ha centrado particularmente en sistemas de liberación controlada de drogas administradas oralmente debido a la facilidad de

administración por vía oral, así como también a la facilidad y economía de manufactura de las formas de dosis orales tales como tabletas y cápsulas. Se han desarrollado una serie de diferentes sistemas de liberación controlada de droga administrada por vía oral basándose en diferentes mecanismos de liberación. Estos sistemas de liberación controlada de droga administrados oralmente se basan en diferentes modalidades de operación y, por ejemplo, varios de ellos se han denominado sistemas de disolución controlada, sistemas de difusión controlada, resinas de intercambio de iones, sistemas osmóticamente controlados, sistemas de matriz erosional, formulaciones con pH independiente, sistemas de expansión controlada, y similares.

Un sistema de liberación controlada de droga administrada oralmente encuentra una amplia gama de condiciones altamente variables, tales como el pH, la intensidad de la agitación y la composición de los fluidos gastrointestinales a medida que pasa hacia abajo del tracto gastrointestinal. Idealmente, un sistema de liberación controlada de droga administrada por vía oral liberará la droga a una velocidad constante y reproducible a pesar de las condiciones variantes. Por esa razón se han llevado a cabo considerables esfuerzos para diseñar sistemas de liberación

controlada de drogas que solucionen estas desventajas y liberen la droga a una velocidad constante a medida que pasa hacia abajo del tracto gastrointestinal

Es bien conocido por quienes conocen la técnica que una droga no puede ser absorbida en forma uniforme durante la longitud del tracto gastrointestinal, y que la absorción de la droga en el colon por lo general es errática e ineficaz. También, determinadas drogas se absorben solamente del estómago o de las partes superiores del intestino delgado. Además, un factor importante que puede afectar en forma adversa el desempeño de un sistema de liberación controlada de droga administrada por vía oral es que la forma de la dosis puede ser transportada rápidamente desde las regiones superiores del intestino que tienen más absorción hacia las regiones inferiores en donde la droga se absorbe menos bien. Por consiguiente, en los casos en donde la droga no se absorbe uniformemente a lo largo del tracto gastrointestinal, la tasa de absorción de la droga puede no ser constante a pesar de que el sistema de liberación de la droga la libera a una tasa constante en los fluidos gastrointestinales. Más particularmente, en los casos en donde una droga tiene una "ventana de absorción" claramente definida, v.g. la droga se absorbe solamente desde regiones específicas del estómago o

partes superiores del intestino delgado, ésta puede no absorberse por completo cuando se administra en la forma de un sistema típico de liberación controlada de droga oral. Es evidente que para que una droga tenga tal "ventana de absorción", se debe diseñar un sistema efectivo de liberación controlada de droga oral no solamente para liberar la droga a una tasa controlada, sino también para retenerla en las partes superiores del tracto gastrointestinal por un período de tiempo largo.

La Patente Norteamericana No 5 651 985 cedida a Bayer AG revela una composición que comprende un compuesto activo desde el punto de vista farmacológico, un auxiliar farmacéuticamente aceptable, polivinilpirrolidona, y un polímero de ácido metacrílico que tiene un número ácido entre 100 y 1200 mg de KOH/g de sustancia sólida de polímero. Opcionalmente, la composición también comprende un aditivo que forma gas. La composición absorbe muchas veces su peso de agua ácida y forma una gel altamente expandida de una gran estabilidad mecánica y dimensional. El agente gelificante debe ser suficiente de manera que después de la administración se pueda expandir hasta un tamaño que impida el paso a través del píloro por un período de tiempo relativamente largo. Por lo menos el 30% por peso y hasta el

90% por peso de la composición comprende los polímeros, y por consiguiente las formas que contengan una alta dosis del medicamento serían de gran tamaño e inconvenientes para la administración oral

37.
§
Por lo general en el campo de los sistemas de liberación controlada de droga se sabe que con el fin de poner a disposición una droga en particular en forma de una sola tableta o cápsula diaria es necesario experimentar e idear una droga en particular, junto con excipientes específicos. De esta manera, los excipientes particulares y las cantidades relativas particulares que funcionan para un ingrediente o droga activa en particular para que ésta se pueda administrar una sola vez al día muy probablemente no funcionarán para otra droga.

Nishioka y otros (JP 06024959) es una publicación de patente japonesa en la que se intenta causar la liberación de ciprofloxacina durante un período de tiempo más prolongado haciendo que la tableta que contiene ciprofloxacina permanezca suspendida en el estómago. El período de liberación obtenido por la tableta Nishioka es tan lento que solamente el 46% de la tableta Nishioka se disuelve después de 24 horas (ver gráfica). El efecto práctico y significativo de esta

disolución lenta es que la formulación Nishioka no sería eficaz para una formulación de ciprofloxacina de "una vez al día" .

En consecuencia, ninguno de los sistemas de liberación controlada para droga administrada por vía oral hasta ahora descritos es completamente satisfactorio para el propósito de proporcionar una sola formulación diaria para la liberación controlada de ciprofloxacina

OBJETOS DEL PRESENTE INVENTO

Un objeto del presente invento es el de proporcionar una composición farmacéutica en forma de tabletas o cápsulas que constituya una formulación de una vez al día para la liberación controlada de ciprofloxacina que

a genere y atrape un gas en una matriz hidratada al ponerse en contacto con un medio acuoso o con los fluidos gástricos, y que retenga una forma sustancialmente monolítica en el estómago,

b proporcione una residencia gástrica aumentada y por consiguiente un período más largo de residencia del sistema de liberación de la droga en el tracto gastrointestinal,

c entregue la droga a una rata controlada tal que ésta se libere durante un período de tiempo que sea igual o inferior al período de residencia del sistema de liberación en la región de absorción del tracto gastrointestinal, y

d provea, en comparación con otros sistemas de liberación controlada de droga oral, una absorción aumentada de una droga que se absorbe ampliamente desde las partes superiores del tracto gastrointestinal

También otro objetivo del presente invento es el de proporcionar una formulación de una vez al día para la liberación controlada de ciprofloxacina que mantenga su integridad física, v g que permanezca intacta o sustancialmente sobre una forma monolítica al ponerse en contacto con un medio acuoso, aún cuando la cantidad de medicamentos sea grande, y en donde la proporción de los polímeros sea pequeña en comparación con otros componentes del sistema. Un objetivo adicional del presente invento es el de proporcionar una formulación de una vez al día para la liberación controlada de ciprofloxacina que incorpore una alta dosis de medicamento sin pérdida de ninguno de sus atributos deseables, tal como arriba se enuncia, en forma tal que el sistema sea de un tamaño aceptable para administración oral

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento proporciona una composición farmacéutica novedosa en forma de tabletas o cápsulas cuya composición constituye una formulación administrada por vía oral una vez al día para la liberación controlada de ciprofloxacina. La composición farmacéutica comprende ciprofloxacina, un componente que genera gas, un agente de expansión (v.g. polivinilpirrolidona con unión intermolecular o carboximetilcelulosa sódica con unión intermolecular), por lo menos cualquier agente de viscosidad (v.g. una goma de carbohidrato, tal como goma de xantano o un éter de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa), y/o un agente gelificante (v.g. alginato sódico).

Preferiblemente, el sistema ideado de liberación controlada de droga oral, que es una composición farmacéutica en forma de tabletas o cápsulas, comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciprofloxacina, que tiene alrededor de 0.1% a alrededor de 8% por peso de por lo menos un agente de viscosidad o un agente gelificante, alrededor de 5% a alrededor de 15% de peso del componente que genera gas, y alrededor del 3% a alrededor del 15% por peso del agente de expansión.

Más preferiblemente, la cantidad de por lo menos un agente de viscosidad o un agente gelificante fluctúa entre aproximadamente el 0.2% a aproximadamente el 5% y el monto del agente de expansión fluctúa entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 15%.

Preferiblemente inclusive el presente invento se relaciona con una formulación de una tableta diaria para administración oral en humanos para la liberación controlada de ciprofloxacina que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de ciprofloxacina, alrededor de 0.2% a alrededor de 0.5% de alginato sódico, alrededor de 0.5% a alrededor de 2.0% de goma de xantano, alrededor de 10.0% a alrededor de 25% de bicarbonato sódico y alrededor de 5.0% a alrededor de 20% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular, siendo los porcentajes en peso/peso de la composición, en donde la relación de peso del alginato sódico con respecto a la goma de xantano está entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:10.

Los agentes de expansión que se utilizan en este invento (polivinilpirrolidona con unión intermolecular o carboximetilcelulosa sódica con unión intermolecular) pertenecen a una clase de compuestos conocidos como superdesintegrantes que por lo general funcionan para

promover la desintegración de una tableta absorbiendo grandes cantidades de agua y por consiguiente expandiéndose. Esta expansión, así como también la presión hidrostática causan que la tableta explote. En una tableta que también comprenda un componente generador de gas (que en realidad puede ser un par generador de gas), se esperaría que la tableta se desintegrara instantáneamente al contacto con un fluido acuoso, si no se estalla. Notablemente, se ha encontrado que en presencia de un agente de viscosidad y/o de un agente gelificante que actúen instantáneamente, el gas generado se atrapa y el superdesintegrante actúa como un agente de expansión que se expande hasta, preferiblemente, por lo menos el doble de su volumen original. Así pues, la combinación del componente que genera gas, el agente de expansión que realmente es un superdesintegrante, y el agente de viscosidad o un agente gelificante permiten que la formulación actúe como un sistema de liberación controlada de droga. Adicionalmente, con el transcurso del tiempo, el agente gelificante y/o el agente de viscosidad producen una red molecular tridimensional unida intermolecularmente originando un sistema equilibrado hidrodinámicamente que se retiene en el estómago y libera la droga durante un período de tiempo sostenido.

Sorprendentemente se ha encontrado que una tableta o cápsula formada a partir de la formulación del presente invento se retiene por períodos de tiempo más largos en el estómago (control espacial) que las tabletas de matriz hidrofílica conocidas previamente, las cápsulas flotantes o las tabletas bioadhesivas, cuando estos sistemas se administran con comida. La formulación del presente invento origina la liberación de la droga en las regiones de más absorción del tracto gastrointestinal, v g en el estómago y en el intestino delgado en vez de en el intestino grueso en donde la absorción de la droga es pobre o errática. Así pues, se podría esperar que si la droga se libera a una tasa constante y controlada, también se absorberá a una tasa más o menos constante.

También es sorprendente haber encontrado que inclusive para una droga que se absorbe solamente a partir del tracto gastrointestinal superior (v g desde el estómago hasta el yeyuno), tal como el ciprofloxacina, la presente formulación proporciona la absorción deseada a una tasa tal que los niveles de plasma efectivos se mantienen por una duración prolongada y la formulación es especialmente adecuada para administración de una vez al día (control temporal). Además, la formulación proporciona absorción incrementada de la droga.

en comparación con otros sistemas de liberación controlada de droga oral, tales como las tabletas de matriz hidrofílica y las cápsulas flotantes. Esto se logra ajustando el período de tiempo de la liberación de la droga de manera que sea aproximadamente el mismo del tiempo de retención o inferior al tiempo de retención de las tabletas en el sitio de la absorción. Por consiguiente, la tableta o cápsula no se transporta más allá de la "ventana de absorción" antes de haber liberado toda la droga y de haber logrado la máxima biodisponibilidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico que ilustra la concentración sérica media versus el tiempo para la base libre de la droga ciprofloxacina y para el ciprofloxacina CHI cuando se incorporan en el sistema de liberación controlada de la droga en comparación con las tabletas de liberación inmediata Cipro® que actualmente vende Bayer Corp.

Las Figuras 2 y 3 son gráficas que ilustran la concentración media del plasma versus el tiempo para la base libre de ciprofloxacina cuando se incorpora en el sistema de liberación controlada de droga oral del presente invento en

comparación con las tabletas de liberación inmediata Cipro®
bajo condiciones de ayuno y con alimentos

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

De conformidad con el presente invento, esta formulación incluye ciprofloxacín, un agente de expansión, y por lo menos un agente de viscosidad o un agente de gelificación. Estos componentes juntos forman una matriz de gel hidratada. La formulación comprende además un componente que genera gas (generalmente CO₂ pero en algunos casos SO₂) de manera que se genere gas en una forma controlada y se atrape en la matriz de gel hidratada. El agente de expansión que pertenece a la clase de los compuestos conocidos como superdesintegrantes, absorbe grandes cantidades de fluido y hace que la matriz se expanda significativamente. El gas generado por el componente que genera gas también causa la expansión de la matriz. Sin embargo, en el presente invento, la expansión de la matriz es controlada por el agente de viscosidad y/o por el agente gelificante que actúa tanto como un expansor y como agente que controla la liberación de la droga.

Las características de la matriz de gel hidratada se pueden modificar cambiando las relaciones y las cantidades del agente de expansión, el agente de viscosidad y/o el

agente gelificante, y el componente que genera gas sin pérdida de la integridad física del sistema de gel hidratado. La composición puede por consiguiente diseñarse para obtener la tasa óptima de liberación del ciprofloxacín. También se ha encontrado que cuando esta composición se administra con alimentos se retiene por períodos de tiempo más largos en el estómago, y por consiguiente en el tracto gastrointestinal sin pérdida de su integridad física.

El gas generado influye en la liberación de la droga a partir de las tabletas o cápsulas en formas que actualmente no están bien entendidas. Por ejemplo, los factores que pueden influenciar la liberación de la droga incluyen

a la presencia de gas atrapado dentro de la matriz puede afectar la longitud del trayecto de difusión de la droga y por consiguiente ejerce un efecto que controla la liberación,

b la presencia del gas atrapado dentro de la matriz puede afectar la tasa de erosión de la superficie de la matriz de gel hidratada y por consiguiente ejerce un efecto tanto hidrodinámico como de control de la liberación,

c la presión de la expansión y la presencia del gas afecta la estructura interna del gel hidratado y por

consiguiente ejerce un efecto tanto hidrodinámico como de control de la liberación, y

d la presencia del gas atrapado y su presión expansora afecta el influjo del fluido gástrico ácido a través de los poros de la matriz y por consiguiente ejercer un efecto de control de liberación

Se debe tener en cuenta que el gas generado en un pequeño volumen dentro de la matriz puede ejercer una alta presión. Si ésta excede la presión capilar debido a la tensión de la superficie del fluido acuoso, entonces hará que el fluido acuoso en un poro sea empujado por el gas permitiendo que éste se expanda hasta que la presión interna del gas equivalga a la presión capilar. Este fenómeno afectaría entonces la tasa de hidratación de la matriz y desempeñaría un papel para determinar la tasa de liberación de la droga. En sistemas en los que hay unión intermolecular también tendrá una influencia en la estructuración del gel de desarrollo.

Los diversos componentes de la formulación novedosa se describirán ahora en mayor detalle.

DROGA

De acuerdo con el presente invento, la composición farmacéutica está en forma de tabletas o de cápsulas que proporcionan una tasa de liberación controlada (v g control temporal específicamente) de ciprofloxacín. El presente invento es prácticamente adecuado para una tasa de liberación controlada de una droga tal como el ciprofloxacín que no muestra disolución y características de absorción uniformes a lo largo del tracto gastrointestinal.

La novedosa composición farmacéutica es muy adecuada para liberación controlada de drogas que son absorbidas solamente por las partes superiores del tracto gastrointestinal con una ventana de absorción específica (v g control espacial), tal como el ciprofloxacín (que se absorbe solamente a partir de la región que se extiende desde el estómago hasta el yeyuno). La composición farmacéutica es particularmente adecuada para el ciprofloxacín porque la absorción de la droga depende de sus características de solubilidad. El ciprofloxacín se disuelve a valores de pH inferiores y por consiguiente la "ventana de absorción" está predominantemente en el estómago o en las partes superiores del intestino delgado. En el caso de drogas tales como el

ciprofloxacín, la tableta no se transporta más allá de la "ventana de absorción" antes de liberar la totalidad de la droga de manera que se logre el máximo de biodisponibilidad

El ciprofloxacín mismo o su sal o éster farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en el presente invento. La cantidad de ciprofloxacín que se utilice en la composición es aquella que típicamente se administre para un período de tiempo dado. De acuerdo con el presente invento, la composición farmacéutica puede incorporar una alta dosis de medicamento. Por esta razón, la cantidad de ciprofloxacín que se va a utilizar en el presente invento típicamente fluctúa entre 0.5 mg hasta alrededor de 1200 mg.

COMPONENTE GENERADOR DE GAS

El componente generador de gas comprende una sustancia que se sabe produce gas al contacto con el fluido gástrico. Los ejemplos del componente que genera gas que pueden ser útiles para el presente invento incluyen carbonatos, tales como carbonato de calcio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, y bicarbonatos tales como carbonato de hidrógeno sódico.

El componente que genera gas interactúa con una fuente ácida activada por contacto con el agua o simplemente con el

fluido gástrico para generar dióxido de carbono que se atrapa dentro de la matriz de gel hidratada de la composición expandida. El componente que genera gas, tal como los carbonatos y los bicarbonatos pueden estar presentes en cantidades entre el 5% y el 15% aproximadamente por peso de la composición.

Estas sales se pueden utilizar solas o en combinación con una fuente ácida, tal como un par. La fuente ácida puede ser uno o más ácidos orgánicos comestibles, una sal de un ácido orgánico comestible, o mezclas de los mismos. Los ejemplos de ácidos orgánicos que se pueden utilizar como fuente ácida en el presente invento incluyen, por ejemplo, ácido cítrico o sus sales, tales como citrato de sodio o citrato de calcio, ácido málico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, o sus sales, ácido ascórbico o sus sales, tales como ascorbato sódico o cálcico, glicina, sarcosina, alanina, taurina, ácido glutámico, y similares. Las sales ácidas orgánicas que se pueden utilizar como la fuente ácida en el presente invento incluyen, por ejemplo, una sal monoalcalina de un ácido orgánico que tenga más de un grupo funcional de ácido carboxílico, una sal de metal bialcalino de un ácido orgánico que tenga más de dos grupos funcionales de ácido carboxílico, y similares. La

fuente ácida puede estar presente en una cantidad de alrededor de 0.5% a 15% por peso, preferiblemente entre alrededor de 0.5% y alrededor de 10% por peso, y más preferiblemente entre alrededor de 0.5% a alrededor de 5% por peso del peso total de la composición

AGENTE DE EXPANSIÓN

De acuerdo con el presente invento, la composición farmacéutica comprende un agente de expansión que es capaz de expandirse a más de su volumen original al entrar en contacto con un fluido acuoso, tal como el fluido gastrointestinal. El agente de expansión preferido es una polivinilpirrolidona con unión intermolecular, otros agentes de expansión incluyen carboximetilcelulosa sódica con unión intermolecular y similares. Estos compuestos pertenecen a la clase de compuestos que se conocen como superdesintegrantes. El agente de expansión que normalmente se expande a varias veces su volumen original en el agua exhibe una expansión controlada en presencia del agente de viscosidad y/o del agente de gelificación. El agente de expansión puede estar presente en una cantidad entre alrededor del 3% a alrededor del 15% por peso del peso total de la composición. Más preferiblemente, el agente de expansión puede estar presente en una cantidad

122

entre alrededor del 5% a alrededor del 15% por peso del peso total de la composición

AGENTE DE VISCOSIDAD Y AGENTE GELIFICANTE

De acuerdo con el presente invento, la composición farmacéutica comprende un agente de viscosidad que, al contacto con el fluido gastrointestinal, instantáneamente se viscoliza para atrapar el gas generado por el componente que genera gas. Preferiblemente el agente de viscosidad comprende una goma de carbohidrato, tal como goma de xantano. Otros ejemplos de goma de carbohidrato incluyen goma de tragacanto, goma karaya, goma guar, acacia y similares. Los éteres de celulosa de moderada a alta viscosidad, tales como el hidroxipropilmetilcelulosa también se pueden utilizar. En el presente invento se ha encontrado que la goma de xantano contribuye a mantener la integridad de la tableta cuando se agita en un medio acuoso y a sostener la liberación de la droga.

De acuerdo con el presente invento, la composición farmacéutica comprende bien sea un agente de viscosidad o un agente gelificante, o ambos. El agente gelificante preferiblemente es alginato sódico. El agente gelificante se une intermolecularmente con el tiempo para formar una

123

estructura estable que entrapa el gas generado Por consiguiente, con el transcurso del tiempo, el agente gelificante origina un sistema hidrodinámicamente balanceado por medio del cual la matriz es retenida en el estómago por un período de tiempo prolongado Simultáneamente, el agente de viscosidad y el agente gelificante proporcionan un trayecto sinuoso de difusión para la droga, causando así una liberación controlada de la misma

Preferiblemente, el agente de viscosidad y/o el agente gelificante están presentes en una cantidad de entre el 0.1% y alrededor del 8% por peso del peso total de la composición Más preferiblemente, el agente de viscosidad y/o el agente gelificante están presentes en una cantidad de entre el 0.2% y alrededor del 5% por peso del peso total de la composición

El uso exitoso de inclusive cantidades más bajas de un agente de viscosidad y/o de un agente de gelificación, tal como goma de xantano para proporcionar integridad a la tableta es en efecto sorprendente teniendo en cuenta el hecho de que la composición farmacéutica del presente invento comprende un componente generador de gas y un agente de expansión que más frecuentemente se utiliza como desintegrante Quienes conocen la técnica pueden reconocer

bien que ambos componentes pueden originar desintegración rápida de tabletas. Las tabletas que contienen hidroxipropilcelulosa en cantidades aproximadamente iguales a las cantidades de goma de carbohidrato en el presente invento se desintegran en 10 a 15 minutos cuando se agitan en un medio ácido. Esta desintegración puede originar un efecto de descarga de la dosis, v.g. una liberación rápida de una gran cantidad de droga del sistema, y esto es indeseable particularmente porque los sistemas de liberación controlada de droga contienen varias veces la cantidad de la droga de una formulación convencional. Los gránulos que se forman como resultado de la desintegración también se vacían desde el estómago en un período de tiempo más corto que el de las tabletas intactas. El presente invento previene la desintegración o la utilización de pequeñas cantidades de un agente de viscosidad, tal como una goma heteropolisacárida, de manera que las tabletas o las cápsulas que contienen una alta dosis del medicamento sean de un tamaño aceptable para administrarse oralmente.

En las incorporaciones preferidas del presente invento, el agente de viscosidad es goma de xantano. La goma de xantano, también conocida como goma de azúcar de maíz, es una goma de polisacárido biosintético de alto peso molecular (ca

2 x 10⁶) producida por fermentación aeróbica de un cultivo puro de un carbohidrato con Xanthomonas campestris Es extraordinariamente resistente enzimáticamente

En las incorporaciones preferidas del presente invento, la goma de xantano tiene un tamaño de partícula tal que por lo menos el 50% por peso pasa a través de un tamiz con apertura de malla de 44 µm (Tamiz No 325, ASTM) En las incorporaciones aún más preferidas, la goma de xantano tiene un tamaño de partícula tal que todas ellas pasan a través de una apertura de malla de 44 µm (Tamiz No 325, ASTM)

Preferiblemente el agente de viscosidad está presente en una cantidad entre alrededor del 0.1% y alrededor del 8% por peso del peso total de la composición Más preferiblemente, el agente de viscosidad está presente en una cantidad entre alrededor de 0.2% y alrededor de 5% por peso del peso total de la composición

OTROS EXCIPIENTES

La composición farmacéutica puede contener también otros excipientes farmacéuticos convencionales, por ejemplo, diluyentes solubles en agua tales como lactosa, dextrosa, manitol, sorbitol y similares, diluyentes insolubles en agua

tales como el almidón, la celulosa microcristalina, la celulosa en polvo y similares, o lubricantes tales como talco, ácido esteárico o su sal, estearato de magnesio, y similares

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN

De acuerdo con el presente invento, la composición farmacéutica se prepara mezclando la droga con el componente que genera gas, el agente de expansión y un agente de viscosidad o un agente gelificante, o ambos, además de otros excipientes y lubricantes. La mezcla se comprime directamente en las tabletas o se puede llenar en cápsulas. Alternativamente, la composición farmacéutica se prepara mezclando los ingredientes antedichos con solamente la mitad de los lubricantes. La mezcla se compacta con rodillos y luego se tamiza para obtener gránulos. Los gránulos se mezclan luego con los lubricantes remanentes y se llena en cápsulas o en tabletas comprimidas.

La siguiente tabla muestra los diversos rangos de tamaño de las partículas para la base del ciprofloxacín (determinados utilizando un Dimensionador Maestro Malvern) que se utiliza en los ejemplos descritos a continuación.

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS - BASE DE CIPROFLOXACIN

Lote No	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
90% menos de 25 μm	22 36 μm	9 01 μm	9 61 μm	9 25 μm	5 0 μm	4 52 μm	5 0 μm	5 0 μm	10 31 μm	19 31 μm	11 98 μm
50% menos de 10 μm	3 13 μm	2 24 μm	2 34 μm	2 31 μm	2 0 μm	1 63 μm	2 0 μm	2 0 μm	3 83 μm	4 91 μm	4 59 μm

* Este material fue suministrado grueso se molió y se obtuvo el rango de tamaño deseado

REVESTIMIENTO

De acuerdo con el presente invento, cuando una composición farmacéutica está formada de tabletas se puede revestir con una capa delgada de un excipiente farmacéutico soluble en agua que se disuelva rápidamente. Un revestimiento con un excipiente soluble en agua origina una hidratación y una formación de gas más rápidas que la de un revestimiento con un polímero soluble en agua, y constituye el revestimiento preferido.

Los ejemplos de los excipientes farmacéuticamente solubles en agua incluyen formadores de película tales como los polímeros de éter de celulosa, o diluyentes farmacéuticos solubles tales como lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, xilitol, y similares. En una incorporación preferida del presente invento, el excipiente soluble en agua utilizado como revestimiento es lactosa.

Las tabletas se pueden revestir a una concentración de peso de alrededor del 1% a alrededor del 4%, preferiblemente de alrededor del 1% a alrededor del 2%. El revestimiento también contribuye a enmascarar cualquier sabor amargo asociado con la droga.

El presente invento se ilustra con los siguientes ejemplos, pero de ninguna manera se limita a ellos

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es hidrocloreuro de ciprofloxacina. El ciprofloxacina constituye un ejemplo de una droga que se absorbe solamente desde la parte superior del intestino. La composición farmacéutica se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Monohidrato de hidrocloreuro de ciprofloxacina	598.47	55.16
Goma de Xantano (Keltrol TF)	20.00	1.84
Alginato sódico (Keltona LVCR)	15.00	1.38
Carboximetilcelulosa con unión intermolecular (Ac-Di-Sol)	110.00	10.14
Bicarbonato de sodio	230.00	21.20
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	16.53	1.52
Cloruro de sodio	25.0	2.30
Ácido Cítrico	20.0	1.84
Ácido poliacrílico con unión intermolecular (Carbopol 971P)	10.0	0.93
Talco	10.00	0.93
Estearato de Magnesio	20.00	1.84
Aerosil	10.00	0.93
Total	1085.00	100%

El ciprofloxacina, la goma de xantano, el alginato sódico, la carboximetilcelulosa con unión intermolecular, el bicarbonato sódico, la celulosa microcristalina, el cloruro de sodio, el ácido cítrico, y la mitad de los lubricantes se

mezclaron y se tamizaron a través de una criba (Tamiz Estándar Británico (BSS) No 44) La mezcla se compactó en un compactador de rodillos y el compacto se coló a través de un tamiz (BSS No 22) para obtener gránulos Los gránulos se mezclaron con los lubricantes restantes y con Carbopol y luego se comprimieron en tabletas Las tabletas se revistieron con aspersion con una composición de revestimiento acuoso con un contenido de 15.8% p/p de lactosa, 3.18% p/p de talco y 1.587% p/p de dióxido de titanio hasta una concentración de peso de 1% a 1.5%

Las tabletas se probaron para disolución en 0.1 N HCl utilizando el Aparato 1 USP con una velocidad de la canasta de 100 rpm Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 2

TABLA 2

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	21.16
2	33.22
4	58.72
6	74.6
8	85.83
10	93.58

EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín. La composición farmacéutica se muestra en la Tabla 3.

TABLA 3

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p de tableta	% p/p de droga
Base de ciprofloxacín	1000 00	71 43	100 0
Goma de Xantano (Keltrol TF)	15 00	1 07	1 5
Alginato sódico (Keltona LVCR)	10 00	0 71	1 0
Polivinilpirrolidona con unión intermolecular (Kollidon-CL-M)	150 00	10 71	15 0
Bicarbonato de sodio	200 00	14 28	20 0
Estearato de Magnesio	15 00	1 07	1 5
Talco	10 00	0 71	10 0
Total	1400 00	100	--

El ciprofloxacín se tamizó a través de un Tamiz Estándar Británico (BSS) No 22. La goma de xantano, el alginato sódico, el bicarbonato de sodio, la crospovidona y la mitad de las cantidades de los lubricantes, a saber, el estearato magnésico y el talco se tamizaron a través del tamiz (BSS No 44). Todos los ingredientes tamizados arriba mencionados se mezclaron uniformemente, se compactaron en un compactador de rodillos y los compactos se cribaron a través un tamiz BSS No 18 para obtener gránulos. El estearato de magnesio y el talco restantes se colocaron en un tamiz BSS No 60 y se mezclaron con los gránulos antedichos y con una proporción limitada de finos de gránulos (más finos del BSS No 60) y

luego se comprimieron en tabletas Las tabletas se revistieron con pulverización opcionalmente con una composición de revestimiento acuoso que contenía 15 8% p/p de lactosa, 3 18% p/p de talco y 1 587% de p/p de dióxido de titanio hasta una concentración de peso de 1% a 1 5%

Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 4

TABLA 4

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	24 9
2	37 8
4	60 5
6	80 6
8	85 4
10	98 8

1
/
/
/

EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es hidrocloreuro de ciprofloxacín La composición farmacéutica se muestra en la Tabla 5

TABLA 5

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Monohidrato de hidrocloreuro de ciprofloxacina	600 00	61 54
Goma de Xantano (Keltrol TF)	10 00	1 02
Alginato sódico (Keltona LVCR)	25 00	2 57
Carboximetilcelulosa con unión intermolecular (Ac-Di-Sol)	60 00	6 16
Bicarbonato de sodio	250 00	25 64
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	15 00	1 54
Talco	5 00	0 52
Estearato de Magnesio	10 00	1 02
Total	975 00	100%

Las tabletas se prepararon tal como se describió en el Ejemplo 1 salvo que el Ac-Di-Sol se incorporó extragranularmente. Las tabletas se probaron para disolución tal como se describió en el Ejemplo 1. Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	28 16
2	38 32
4	52 37
6	64 03
8	74 23
10	82 80

EJEMPLO 4

Retención Gástrica y Estudios de Biodisponibilidad

Este ejemplo demuestra que las tabletas preparadas de conformidad con el presente invento se retienen por períodos prolongados en el estómago.

La tableta bioadhesiva se preparó como una tableta de varias capas La composición de la capa de la droga se muestra en la Tabla 7 y la composición de la capa bioadhesiva se muestra en la Tabla 8

TABLA 7

Ingrediente	Peso (mg/tableta)
Monohidrato de hidrocloreuro de ciprofloxacina	599.99
Hidroxipropilcelulosa-L	20.00
Fosfato de hidrógeno disódico	25.00
Ácido Cítrico	25.00
Talco	7.00
Estearato de Magnesio	15.00
Aerosil 200	10.00
Total	701.99

TABLA 8

Ingrediente	Peso (mg/tableta)
Hidroxipropilcelulosa (Metocel K4M)	215.00
Ácido poliacrílico con unión intermolecular (Carbopol 934 P)	75.00
Fosfato dicálcico	145.00
Benzoato sódico	8.00
Talco	2.00
Aerosil-200	2.50
Amarillo Atardecer	2.50
Total	450.00

Las tabletas se prepararon mediante los pasos convencionales de mezclado, compactación con rodillos, tamizado, mezcla con los lubricantes y compresión en tabletas de dos capas Se incorporaron 70 mg de sulfato de bario a la capa bioadhesiva para funcionar como medio de contraste de rayos-x Se realizaron estudios de retención gástrica de las tabletas bioadhesivas de dos capas en voluntarios masculinos

saludables a quienes se les administraron dos tabletas después de un desayuno corriente Periódicamente se registraron imágenes de rayos-x Las tabletas bioadhesivas se retuvieron en el estómago por 2 5 a 3 5 horas

Las tabletas con matriz hidrofílica con la composición que se muestra en la Tabla 9 también se prepararon

TABLA 9

Ingrediente	Peso (mg/tableta)
Monohidrato de hidrocloreuro de ciprofloxacina	599.99
Hidroxipropilmetilcelulosa (Metocel K4M)	20.00
Hidroxipropilcelulosa-L	40.00
Ácido Cítrico	25.00
Fosfato de hidrógeno disódico	25.00
Talco	10.00
Estearato de Magnesio	10.00
Total	729.99

70mg de sulfato de bario también se incorporaron a la composición antedicha Las tabletas se prepararon mediante los pasos convencionales de mezclado, compactación de rodillos, tamizado, mezcla con los lubricantes y compresión en tabletas

También se prepararon las cápsulas flotantes con la composición que se muestra en la Tabla 10

TABLA 10

Ingrediente	Peso (mg/cápsula)
Monohidrato de hidrocloreuro de ciprofloxacín	599 99
Hidroxipropilmetilcelulosa (Metocel K4M)	30 00
Hidroxipropilcelulosa-L	30 00
Ácido Cítrico	5 00
Fosfato de hidrógeno disódico	5 00
Talco	4 00
Estearato de Magnesio	6 00
Total	679 99

Se incorporaron 50 mg de sulfato de bario en la composición antedicha. Se realizaron estudios de retención en voluntarios masculinos saludables a quienes se les administraron dos tabletas/cápsulas después de un desayuno corriente. Se registraron periódicamente imágenes de rayos-x. Las tabletas con matriz hidrofílica se retuvieron por 2 a 2 5 horas y las cápsulas flotantes por 3 5 a 4 5 horas.

También se realizaron estudios de retención gástrica sobre la formulación de la base de ciprofloxacín de una composición similar a la ilustrada en el Ejemplo 2. A los voluntarios se les dieron dos tabletas después de un desayuno corriente. Las imágenes de resonancia magnética confirmaron que las tabletas de acuerdo con el presente invento fueron retenidas en el estómago por un período de 5 a 7 horas.

En otro experimento, se realizó un estudio aleatorio piloto de biodisponibilidad de entrecruzamiento, de tres

períodos y tres tratamientos para la formulación A (dos tabletas de 500 mg de hidrocloreto de ciprofloxacina y para ser administradas una vez al día, preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1), para la formulación B (tabletas de 1 000 mg de base libre de ciprofloxacina para administración una vez al día, preparadas conforme al Ejemplo 2), y para la formulación de referencia R (Cipro® (Bayer Corp) tabletas de 500 mg de liberación inmediata administradas dos veces al día) Las tabletas se administraron 30 minutos después de un desayuno corriente El perfil medio del tiempo de concentración sérica se muestra en la Figura 1 La Figura 1 se basa en los siguientes datos que aparecen en la Tabla 11 a continuación

TABLA 11

Tiempo (Hr)	Concentraciones Medias (mcg/mL)		
	A	B	R
0	0.0000	0.0000	0.0000
0.5	.	.	0.3000
1	0.0489	0.3720	1.8379
1.5	.	.	2.0779
2	0.1557	0.9940	1.8540
2.5	.	.	1.5348
3	1.1806	1.5004	1.3731
4	2.7070	2.1164	1.0868
5	2.8478	1.8898	0.7638
6	1.7944	1.3594	0.5404
8	1.2467	0.9494	0.3579
10	0.9367	0.7855	0.2323
12	0.6503	0.8714	0.1687
12.5	.	.	0.1594
13	.	.	0.3816
13.5	.	.	0.8982
14	0.4171	0.6831	1.0993
14.5	.	.	1.1432
15	.	.	1.3889
16	0.2753	0.4826	1.1187
17	.	.	0.9377
18	0.1901	0.3812	0.7633
20	.	.	0.4864
22	.	.	0.3766
24	0.1039	0.1778	0.2825

A 500 mg X 2 OD Con Alimento (Comida FDA)

B 1000 mg OD, Con Alimento (Comida FDA)

R 500 mg b l d Con Alimento (Comida FDA)

*Para la formulación OD estos puntos de muestra no se incluyeron

Ambas formulaciones de una vez al día (A y B) dieron un grado de absorción comparable a las tabletas de liberación inmediata (R) Por consiguiente, se puede inferir que el período de tiempo de la liberación de la droga en el fluido gástrico se ajustó de manera que fue más o menos el mismo o

inferior al tiempo de retención de las tabletas en el sitio de la absorción. Además, la formulación B dio un perfil de tiempo de concentración sérica que sería deseable para una formulación de una vez al día en tanto que la concentración sérica pico fue comparable a aquella de la droga de liberación inmediata, y las concentraciones séricas efectivas de la droga se mantuvieron por períodos más largos.

EJEMPLO 5

En algunos aspectos, la formulación B del Ejemplo anterior no dio tan buenos resultados como los de las tabletas Cipro® de 500 mg dos veces al día. Por ejemplo, el Área Bajo la Curva por encima de la Concentración Inhibitoria Mínima (AUC por encima de MIC (por sus iniciales en inglés)) para la formulación B fue inferior que aquella de las tabletas convencionales Cipro®.

Se desarrolló una formulación mejorada de base libre de ciprofloxacina de 1 000 mg para administrar una vez al día (la formulación "OD"), cuya composición se muestra en la Tabla 12. En la formulación OD, la cantidad de agente gelificante (alginato sódico) es de alrededor de la mitad de aquella de la formulación B (0.49% versus 1.0%).

TABLA 12

Ingredientes	Peso (mg/tableta)	% p/p de la droga
Base de Ciprofloxacín	1000 0	69 9
Alginato sódico	5 0	0 34
Goma de xantano	15 00	1 03
Bicarbonato de sodio	200 00	13 74
Polivinilpirrolidona con unión intermolecular (Kollidon CL-M)	176 8	12 15
Estearato de Magnesio	33 00	2 26
Talco	10 00	0 68
Total	1440	100%

Las tabletas se prepararon con los componentes de la Tabla 12 y se probaron para disolución tal como se describió anteriormente. Notoriamente se observó que en el perfil de la disolución in vitro en la formulación OD (Tabla 13) fue de una liberación mucho más rápida que el de la formulación B. Por consiguiente, más del 80% de la droga en las tabletas OD se liberó dentro de 4 horas en comparación con 8 horas de la formulación B. Compare la Tabla 12 con la Tabla 13.

TABLA 13

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	35 49
2	53 61
4	82 33
6	98 72

La retención media en el estómago de las tabletas OD se estudió mediante imágenes de resonancia magnética y se

encontró que era de 5.33 horas, lo que se correlacionaba bien con el perfil de disolución de 6 horas de estas tabletas

Con el fin de comparar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de esta formulación de una vez al día, se realizó un estudio aleatorio, de tres períodos, de biodisponibilidad balanceada para entrecruzamiento en 12 adultos humanos masculinos saludables entre los 18-45 años de edad a quienes se les administró una dosis de tabletas OD de 1 000 mg de ciprofloxacina 30 minutos después de un desayuno corriente con alto contenido de grasas. Las tabletas Cipro® de liberación inmediata se probaron tanto bajo condiciones de ayuno como con alimentación.

Bajo las condiciones con alimentación, se les dieron dos dosis orales de tabletas Cipro® de liberación inmediata de 500 mg. La primera dosis oral se administró dentro de los 30 minutos siguientes a un desayuno con alto contenido de grasa y la segunda dosis se administró 12 horas más tarde después de una comida con alto contenido de grasa (la cena).

Bajo condiciones de ayuno se administraron dos dosis orales de tabletas de liberación inmediata Cipro® de 500 mg. La primera dosis oral se administró después de haber ayunado.

toda la noche, y la segunda dosis oral se administró 12 horas más tarde pero cuatro horas después de una comida liviana

Los resultados del estudio se muestran en las Figuras 2 y 3, en donde la Figura 2 muestra la concentración del plasma en las tablas OD con el tiempo (con alimento) versus Cipro® (con alimento), y la Figura 3 muestra la concentración de plasma de las tabletas OD (con alimento) versus Cipro® (en ayuno) Las Figuras 2 y 3 se basan en los siguientes datos enumerados en la Tabla 14 y en la Tabla 15, respectivamente

TABLA 14

Tiempo (hora)	Concentraciones Medias (mcg/mL)	
	A	C
0	0 0000	0 0000
0 5	0 2190	.
1	1 0864	0 3430
1 5	1 9702	.
2	2 0387	0 9751
2 5	1 8232	.
3	1 5617	1 6335
4	1 2265	2 6218
5	1 0123	2 9162
6	0 7777	2 0338
8	0 5291	1 4256
10	0 3527	1 3841
12	0 2808	0 8790
12 5	0 3159	.
13	0 4176	.
13 5	0 8401	.
14	1 9238	0 5942
14 5	1 8384	.
15	1 8543	.
16	1 2336	0 4393
17	0 9689	.
18	0 8258	0 3357
20	0 5982	.
22	0 4366	.
24	0 3653	0 1843

A 500 mg b 1 d Con Alimento (Comida FDA)
 C 1000 mg OD Con Alimento (Comida FDA)
 *Para la formulación OD estos puntos de muestreo no se incluyeron

TABLA 15

Tiempo (hora)	Concentraciones Medias (mcg/mL)	
	B	C
0	0.0000	0.0000
0.5	1.3580	.
1	2.4747	0.3430
1.5	2.7413	.
2	2.3684	0.8751
2.5	2.0204	.
3	1.5997	1.6335
4	1.1985	2.6216
5	0.9429	2.9102
6	0.7286	2.0335
8	0.5172	1.4256
10	0.3575	1.3841
12	0.2709	0.9790
12.5	0.9855	.
13	2.5113	
13.5	2.7718	
14	2.4176	0.5942
14.5	1.9856	.
15	1.7173	
16	1.1702	0.4393
17	0.8631	.
18	0.7360	0.3357
20	0.5095	.
22	0.4207	.
24	0.3431	0.1843

A 500 mg b i d Con Ayuno

C 1000 mg OD Con Alimento (Comida FDA)

*Para la formulación OD estos puntos de muestreo no se incluyeron

La formulación OD dio un perfil de tiempo de concentración del plasma deseable para la forma de dosis de una vez al día en tanto que la concentración plasma pico (C_{max}) fue comparable a aquella de la droga de liberación inmediata indicando una tasa similar de absorción de la droga. La biodisponibilidad total de la droga AUC_(0-∞) (Área Bajo la Curva) también fue comparable con aquella de las tabletas de liberación inmediata indicando que la totalidad

de la droga se libera de la formulación durante su tiempo de residencia en el estómago Ver Tabla 16

TABLA 16

Estudio	C_{max} (µg/ml)	AUC_(0-∞) (µg h/ml)
Ciprofloxacín 1000 mg OD (con Alimento)	3.04	24.81
Cipro® 500 mg Bid (con Ayuno)	3.17	26.28
Cipro® 500 Mg Bid (con Alimento)	2.66	22.39

La Tabla 17 muestra el AUC por encima del MIC en los tres niveles de 0.1 µg/ml, 0.25 µg/ml y 0.5 µg/ml para el ciprofloxacín OD de 1000 mg versus el Cipro® de 500 mg. Estos valores para el ciprofloxacín OD fueron mejores que aquellos de las tabletas de liberación inmediatas Cipro® administradas dos veces al día bajo condiciones con alimentación, indicando una mejor eficacia terapéutica de la formulación OD cuando las formas tanto de liberación inmediata como de dosificación controlada se administraron después de ingerir alimentos. La eficiencia terapéutica de las tabletas OD bajo condiciones con alimentos fue comparable a la eficacia terapéutica de las tabletas de liberación inmediata Cipro® administradas bajo condiciones de ayuno.

Basándose en los resultados precedentes que se muestran en las Figuras 1, 2 y 3 se prevé que una forma de dosificación sólida de liberación sostenida de ciprofloxacina tendría que proporcionar un desempeño farmacocinético según lo medido por la concentración sérica media, el área bajo la curva de tiempo de concentración del plasma/suero por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas y las duraciones por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas de suero/plasma de por lo menos el 70% en comparación con el tratamiento de dosis dividida de liberación inmediata. Mientras que los resultados antedichos se han identificado específicamente para tabletas de 1 000 mg, se prevé que las tabletas de 100-1 000 mg de ciprofloxacina, administradas oralmente a los humanos bajo condiciones con alimentos proporcionarían una curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área bajo la curva (tiempo cero a infinito), que fluctúe entre 3.5 y alrededor de 30 $\mu\text{g}\cdot\text{horas}/\text{ml}$. Similarmente, se prevé que las tabletas de 100 mg-1 000 mg proporcionarían una concentración de plasma/suero media pico que fluctúa entre alrededor de 0.5 y alrededor de 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Se prevé además que las tabletas de 100-1 000 mg proporcionarían una curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área por debajo de

la curva (por encima de la concentración inhibitoria mínima de 0.1 µg/ml), fluctuando entre alrededor de 3 y alrededor de 26 µg-horas/ml. También se prevé que las tabletas de 100 mg-1 000 mg proporcionarían una curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área por debajo de la curva (por encima de la concentración inhibitoria mínima de 0.25 µg/ml), que fluctúa entre alrededor de 2 y alrededor de 22 µg-horas/ml. Finalmente se prevé que las tabletas de 100 mg-1 000 mg proporcionarían una curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área por debajo de la curva (por encima de la concentración inhibitoria mínima de 0.5 µg/ml), con un rango entre 1 y 18 µg-hora/ml.

TABLA 17

Tratamiento	AUC* por encima de MIC**		
	0.1 µg/ml h	0.25 µg/ml h	0.5 µg/ml h
Base de Ciprofloxacina	20.7 ± 4.4	17.4 ± 4.3	13.2 ± 4.1
1 000 mg OD (con Alimento)			
Cipro®	21.5 ± 3.7	18.0 ± 3.8	13.4 ± 4.0
2 x 500 mg Bid (en Ayuno)			
Cipro®	17.68 ± 3.9	14.2 ± 3.9	9.7 ± 3.4
2 x 500 Mg Bid (con Alimento)			

*AUC = Area under curve (Área bajo la curva)
**MIC = Minimum Inhibitory Concentration (Concentración Inhibitoria Mínima)

Por consiguiente, un cambio menor en el porcentaje del polímero hidrofílico (alginato sódico) de 0.71% p/p de la composición a 0.34% p/p de la composición originó una mejora dramática e inesperada en los parámetros farmacodinámicos y

farmacocinéticos, que constituyen mediciones importantes de la eficiencia terapéutica

EJEMPLO 6

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 18

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1012 10	68 53
Goma de xantano	45 0	3 05
Bicarbonato de sodio	200	13 54
Crospovidona	176 82	11 97
Estearato de Magnesio	33	2 23
Talco	10	0 68
Total	1476 92	100%

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para su disolución, según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 19

TABLA 19

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	34
2	51 4
4	69 0
6	94 8
8	100 5

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 20

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1012 10	69 47
Alginato de Sodio	25	1 72
Bicarbonato de sodio	200	13 73
Crospovidona	176 82	12 14
Estearato de Magnesio	33	2 27
Talco	10	0 69
Total	1456 92	100 02

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución, según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 21

TABLA 21

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	34 6
2	52
3	68 4
4	79 5
6	92 4
8	95 75

EJEMPL 8

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 22

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1012 10	69
Alginato de Sodio	5 0	0 34
Bicarbonato de sodio	200	13 63
Crospovidona	176 82	12 05
Estearato de Magnesio	33	2 25
Talco	10	0 68
Metocel K15M	30	2 04
Total	1466 92	99 99

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 23

TABLA 23

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	43 6
2	57 6
3	74 4
4	87 0
6	97 5
8	100 2

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 24

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	75 15
Alginato de Sodio	5 0	0 37
Goma de Xantano	15	1 11
Bicarbonato de sodio	200	14 8
Crospovidona	72 75	5 39
Estearato de Magnesio	33	2 44
Talco	10	0 74
Total	1350 93	100

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 25

TABLA 25

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	39 2
2	54 2
3	72 39
4	84 9
6	100 29

EJEMPL 10

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 26

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	67 35
Alginato de Sodio	5 0	0 33
Goma de Xantano	15	1 0
Crospovidona	176 82	11 73
Estearato de Magnesio	33	2 19
Talco	10	0 66
Carbonato Sódico	252 32	16 74
Total	1507 32	100

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 27

TABLA 27

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	31 34
2	59 86
3	75 39
4	81 69
6	90 39
8	91 5

EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 28

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	69 66
Alginato de Sodio	7 28	0 5
Goma de Xantano	15	1 03
Bicarbonato de Sodio	200	13 72
Crospovidona	176 82	12 13
Estearato de Magnesio	33	2 26
Talco	10	0 66
Total	1457 28	99 99

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 29

TABLA 29

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	40 06
2	59 26
3	86 19
4	96 39
6	100 2

EJEMPLO 12

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 30

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	70 43
Alginato de Sodio	5 0	0 35
Goma de Xantano	1 46	0 1
Bicarbonato de Sodio	200	13 87
Crospovidona	176 82	12 27
Estearato de Magnesio	33	2 29
Talco	10	0 69
Total	1441 46	100

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 31

TABLA 31

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	33 54
2	58 94
3	76 11
4	83 91
6	95 7

EJEMPLO 13

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 32

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	69 44
Alginato de Sodio	5 0	0 34
Goma de Xantano	21 83	1 5
Bicarbonato de Sodio	200	13 68
Crospovidona	176 82	12 1
Estearato de Magnesio	33	2 26
Talco	10	0 68
Total	1461 83	100

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 33

TABLA 33

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	44 2
2	61 86
3	87 91
4	98 71
6	106 95

EJEMPLO 14

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

155

TABLA 34

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1016 19	72 51
Alginato de Sodio	5 0	0 36
Goma de Xantano	15	1 07
Bicarbonato de Sodio	145 5	10 38
Crospovidona	176 82	12 61
Estearato de Magnesio	33	2 35
Talco	10	0 71
Total	1401 51	99 99

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 35

TABLA 35

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	44 46
2	56 8
3	65 91
4	74 19
6	89 31
8	98 49

La Tabla 36 siguiente resume los ejemplos 5 a 14 precedentes con respecto a sus ingredientes e incluye el perfil de disolución de cada formulación

TABLA 36

Ingrediente	% p/p en el Ejemplo									
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Base de ciprofloxacín	69 9	68 53	69 47	69	75 15	67 35	69 66	70 43	69 44	72 15
Goma de xantano 0 5-2 0	1 03	3 05	Ninguno	Ninguno	1 11	1 0	1 03	0 1	1 5	1 07
Alginato de sodio 0 2-0 9	0 34	Ninguno	1 72	0 34	0 37	0 33	0 5	0 35	0 34	0 36
Polivinilpirrolidona XL 5-20	12 15	11 97	12 14	12 05	5 39	11 73	12 13	12 27	12 1	12 61
Bicarbonato de sodio 10-25	13 74	13 54	13 37	13 63	14 8	Ninguno	13 72	13 87	13 68	10 38
Carbonato de sodio						16 74				
Metocel K 15 M				2 04						
[Relación Xantano Alginato] 10 1-1 1	3 03 1	NA	NA	NA	3 1	3 03 1	2 06 1	0 29 1	4 41 1	2 97 1
Tiempo (horas)	Liberación Acumulativa Porcentual									
1	35 49	34	34 6	43 6	39 2	31 4	40 06	33 34	44 2	44 46
2	53 61	51 4	52	57 6	54 2	59 86	59 26	58 94	61 86	56 8
3			68 4	74 4	72 4	75 3	86 19	76 11	87 9	65 91
4	82 33	69	79 5	87 0	84 9	81 69	96 39	83 91	98 7	74 19
6	98 72	94 8	92 4	97 5	100 29	90 39	100 2	95 7	106 95	89 31
8		100 5	95 7	100 2		91 5				98 49

NA = No Disponible

1

EJEMPLO 15

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 37

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	67 98
Alginato de Sodio	5 0	0 003
Goma de Xantano	15 0	0 01
Crospovidona	176 82	11 84
Estearato de Magnesio	33 0	2 21
Talco	10 0	0 67
Carbonato de Calcio	238 27	15 96
Total	1493 27	98 673

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 38

TABLA 38

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	44 4
2	62 4
3	73 11
4	78 0
6	84 09
8	87 0

EJEMPLO 16

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 39

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	69 32
Alginato de Sodio	14 55	0 009
Goma de Xantano	15 0	0 01
Bicarbonato de Sodio	200 0	13 66
Crospovidona	176 82	12 07
Estearato de Magnesio	33 0	2 25
Talco	10 0	0 68
Total	1464 55	97 32

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 40

TABLA 40

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	37 96
2	45 06
3	65 91
4	71 1
6	78 81

EJEMPLO 17

Este ejemplo ilustra el presente invento cuando el ingrediente activo es base de ciprofloxacín

TABLA 41

Ingrediente	Peso (mg/tableta)	% p/p
Ciprofloxacín	1015 18	67 11
Alginato de Sodio	5 0	0 003
Goma de Xantano	72 75	4 81
Bicarbonato de Sodio	200 0	13 22
Crospovidona	176 82	11 69
Estearato de Magnesio	33 0	2 18
Talco	10 0	0 006
Total	1512 75	99 019

Las tabletas se prepararon según lo descrito en el Ejemplo 2 Las tabletas se probaron para disolución según lo descrito en el Ejemplo 1 Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 42

TABLA 42

Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada
1	32 26
2	47 2
3	63 3
4	74 01
6	94 2

Fuera de los experimentos antedichos, las siguientes formulaciones se prepararon en tabletas según lo descrito

arriba También se realizaron pruebas de las características de disolución y de flotación para las siguientes formulaciones Se encontró que una o la otra, es decir el perfil de disolución o las características de flotación no eran satisfactorias en comparación con los ejemplos antedichos para las tabletas de acuerdo con las formulaciones siguientes

TABLA 43

Ingrediente		Ejemplo 18	Ejemplo 19
Ciprofloxacín		1015 18	1015 18
Alginato de Sodio		0	5 0
Goma de Xantano		15 0	0
Bicarbonato de Sodio		200 0	200 0
Crospovidona		176 82	176 82
Estearato de Magnesio		33 0	33 0
Talco		10 0	10 0
TOTAL		1450 00	1440 0
DISOLUCIÓN			
Tiempo (horas)		Liberación porcentual acumulada	
1		68.8	52.5
2		93.2	88.94
3		104.1	90.39
4			100.8
6			104.79
8		-	-

161

TABLA 44

Ingredientes	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
Ciprofloxacín	1016 19	1016 19	1012 1	1016 19	1012 1
Alginato de Sodio	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0
Bicarbonato de sodio	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0
Crospovidona	176 82	176 82	176 82	176 82	176 82
Estearato de magnesio	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0
Metocel K 15M	15 0	-	-	-	-
Goma Gellan (Gelrite)	-	15 0	30	-	-
Carraginata	-	-	-	15 0	45 0
TOTAL	1456 01	1456 01	1466 92	1456 01	1481 92
DISOLUCIÓN					
Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada				
1	48 86	50 74	49 6	72 46	88 8
2	63 54	62 86	58 2	81 54	93 2
3	80 31	74 18	67 2	87 09	97 8
4	88 49	80 79	74 4	92 1	99 0
6	100 11	91 71	88 2	96 45	100 2
8	101 7	99 99	85 1	97 11	101 1

TABLA 45

Ingredientes	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30
Ciprofloxacín	1015 18	1012 1	1015 18	1015 18	1015 18	1012 1
Goma de Xantano	150	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0
Bicarbonato de sodio	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0
Crospovidona	176 82	176 82	176 82	176 82	176 82	176 82
Estearato de magnesio	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0
Carbopol 971 P	5 0	10 0	-	-	-	-
Metilcelulosa	-	-	5 0	20 0	-	-
Eudragit EPO	-	-	-	-	5 0	30 0
TOTAL	1455 0	1446 92	1455 0	1456 92	1455 0	1446 92
DISOLUCIÓN						
Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada					
1	45 2	56 8	74 26	88 2	94 26	101 4
2	59 34	67 0	87 06	83 0	94 94	-
3	71 79	76 8	95 61	92 4	97 89	-
4	80 81	84 8	97 71	95 4	98 79	-
6	92 01	95 1	99 21	99 0	-	-
8	93 0	97.5	100 58	100.8	-	-

TABLA 46

Ingredientes	Ejemplo 31	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34	Ejemplo 35	Ejemplo 36
Ciprofloxacín	1015 18	1012 1	1015 18	1012 1	1015 18	1012 1
Alginato de Sodio	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0
Goma de Xantano	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0	15 0
Bicarbonato de sodio	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0	200 0
Estearato de magnesio	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0
Ac-di-sol	176 82	100 0	-	-	-	-
Glicolato de Almidón de sodio	-	-	176 82	125 0	-	-
MCC (Avicel pH 101)	-	-	-	-	176 82	12 0
TOTAL	1455 0	1375 1	1455 0	1400 1	1455 0	1400 1
DISOLUCIÓN						
Tiempo (horas)	Liberación Porcentual Acumulada					
1	42 86	47 6	57 46	53 8	67 4	62 6
2	51 4	55 8	65 8	62 4	79 26	74 4
3	60 21	62 4	72 81	70 8	86 7	84 9
4	66 81	67 5	77 19	75 6	91 5	88 2
6	81 09	76 2	84 69	82 4	95 49	94 8
8	87 8	83 1	92 31	88 2	98 79	97 2

TABLA 47

Ingrediente	Ejemplo 37	Ejemplo 38	Ejemplo 39
Ciprofloxacín	1015 18	1015 18	1015 18
Alginato de Sodio	5 0	5 0	5 0
Goma de Xantano	15 0	15 0	15 0
Bicarbonato de Sodio	200 0	200 0	200 0
Crospovidona	0	261 9	363 75
Estearato de Magnesio	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0
TOTAL	1278 18	1540 08	1641 93
DISOLUCIÓN			
Tiempo (horas)	Liberación porcentual acumulada		
1	56 68	49.2	57 28
2	79 8	75 68	77 74
3	91 2	96 89	106 2
4	94 71	100 71	-
6	97 59	-	-

TABLA 48

Ingrediente	Ejemplo 40	Ejemplo 41	Ejemplo 42
Ciprofloxacín	1016 19	1016 19	1016 19
Alginato de Sodio	5 0	5 0	5 0
Bicarbonato de Sodio	200 0	200 0	200 0
Crospovidona	176 82	176 82	176 82
Estearato de Magnesio	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0
Metocel K15M	15 0	-	-
Goma Gellan (Gelrite)	-	15 0	-
Carraginanina	-	-	15 0
TOTAL	1456 01	1456 01	1456 01
DISOLUCIÓN			
Tiempo (horas)	Liberación porcentual acumulada		
1	48 68	50 74	72 48
2	63 54	62 86	81 54
3	80 31	74 19	87 09
4	88 49	80 79	92 1
6	100 11	91 71	96 46
8	101 7	99 99	97 11

165

TABLA 49

Ingrediente	Ejemplo 43	Ejemplo 44	Ejemplo 45
Ciprofloxacín	1015 18	1015 18	1015 18
Goma de Xantano	15 0	15 0	15 0
Bicarbonato de Sodio	200 0	200 0	200 0
Crospovidona	176 82	176 82	176 82
Estearato de Magnesio	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0
Carbopol 971 P	5 0	-	-
Metilcelulosa	-	5 0	-
Eudragit EPO	-	-	5 0
TOTAL	1455 01	1455 01	1455 01
disolución			
Tiempo (horas)	Liberación porcentual acumulada		
1	45 2	74 26	94 26
2	59 34	87 08	94 94
3	71 79	95 61	97 89
4	80 91	97 71	98 79
6	92 01	99 21	-
8	93 0	100 59	-

TABLA 50

Ingrediente	Ejemplo 46	Ejemplo 47	Ejemplo 45
Ciprofloxacín	1015 18	1015 18	1015 18
Alginato de Sodio	5 0	5 0	5 0
Goma de Xantano	15 0	15 0	15 0
Bicarbonato de Sodio	200 0	200 0	200 0
Estearato de Magnesio	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0
Ac-di-sol	176 82	-	-
Glicolato de Almidón de Sodio	-	176 82	-
MCC (Avicel pH 101)	-	176 82	-
TOTAL	1455 01	1455 01	1455 01
DISOLUCIÓN			
Tiempo (horas)	Liberación porcentual acumulada		
1	42 88	57 48	67 4
2	51 4	65 6	79 26
3	60 21	72 81	86 7
4	66 81	77 19	91 5
6	81 09	84 69	95 49
8	87 6	92 31	98 79

167

TABLA 51

Ingrediente	Ejemplo 49
Ciprofloxacín	1015 18
Alginato de Sodio	5 0
Goma de Xantano	15 0
Crospovidona	176 82
Estearato de Magnesio	33 0
Talco	10 0
Bicarbonato de Potasio	238 34
TOTAL	1493 34
DISOLUCIÓN	
Tiempo (horas)	Liberación porcentual acumulada
1	69 06
2	77 74
3	85 2
4	87 0
6	87 0
8	98 1

TABLA 52

Ingrediente	Ejemplo 50	Ejemplo 51
Ciprofloxacín	1015 18	1015 18
Alginato de Sodio	0	1 46
Goma de Xantano	15 0	15 0
Bicarbonato de Sodio	200 0	200 0
Crospovidona	176 82	176 82
Estearato de Magnesio	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0
TOTAL	1450 00	1451 46
Disolución		
Tiempo (horas)	Liberación porcentual acumulada	
1	68 8	51 46
2	83 2	65 34
3	104 1	84 39
4	-	92 78
6	-	97 41

TABLA 53

Ingrediente		Ejemplo 52
Ciprofloxacín		1015 18
Alginato de Sodio		5 0
Bicarbonato de Sodio		200 0
Crospovidona		176 82
Estearato de Magnesio		33 0
Talco		10 0
TOTAL		1440 04
DISOLUCIÓN		
Tiempo (horas)		Liberación porcentual acumulada
1		52 5
2		68 94
3		90 39
4		100 8
6		104 79

TABLA 54

Ingrediente	Ejemplo 53	Ejemplo 54	Ejemplo 55	Ejemplo 56
Ciprofloxacín	1015 18	1016 19	1015 18	1015 18
Alginato de Sodio	5 0	5 0	5 0	5 0
Goma de Xantgano	15 0	15 0	15 0	15 0
Bicarbonato de Sodio	0	72 75	291 0	436 5
Crospovidona	176 82	176 82	176 82	176 82
Estearato de Magnesio	33 0	33 0	33 0	33 0
Talco	10 0	10 0	10 0	10 0
TOTAL	1255 0	1328 76	1546 0	1691 0
DISOLUCIÓN				
Tiempo (horas)		Liberación porcentual		
1	73 06	50 86	49 0	42 48
2	73 7	63 6	72 14	74 68
3	-	73 89	96.3	96 6
4	94 8	83 7	103 8	104 1
6	87 9	93 51		-
8	-	98 19	-	-

Mientras que el invento se ha descrito por referencia a ejemplos específicos, esto se hizo para propósitos de ilustración únicamente. Diversas incorporaciones alternativas serán manifiestas para quienes conocen la técnica y se considera que están dentro del alcance del invento.

169
170

SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA PARA LA DROGA CIPR FLOXACIN
ADMINISTRADA ORALMENTE UNA VEZ AL DÍA

REIVINDICACIONES

1 Una formulación de tabletas para administración oral una vez al día en humanos para la liberación controlada de ciprofloxacina que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciprofloxacina¹ entre alrededor de 0.1% a alrededor de 8.0% de un agente de viscosidad y/o un agente de gelificación, aproximadamente 5.0% a aproximadamente 15% de un agente que genera gas, y aproximadamente 3.0% a aproximadamente 15% de un agente de expansión, siendo dichos porcentajes en p/p de la composición

2 Una formulación de tabletas para administración oral una vez al día en humanos para la liberación controlada de ciprofloxacina que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciprofloxacina¹ entre alrededor de 0.2% a alrededor de 5.0% de un agente viscosidad y/o un agente de gelificación, aproximadamente 5.0% a aproximadamente 15% de un agente que genera gas, y aproximadamente 5.0% a aproximadamente 15% de un agente de expansión, siendo dichos porcentajes en p/p de la composición

independiente

770
171

3 La formulación de la reivindicación 1 o 2 en donde el agente de viscosidad es bien sea una goma de carbohidrato o éteres celulosa

4 La formulación de la reivindicación 3 en donde la goma de carbohidrato es goma de xantano y el éter de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa (metocel)

5 La formulación de la reivindicación 1 o 2 en donde el agente gelificante es alginato de sodio

6 La formulación de la reivindicación 1 o 2 en donde se utilizan el agente de viscosidad o el agente de gelificación, o ambos

7 La formulación de la reivindicación 6 en donde el agente de viscosidad es goma de xantano

8 La formulación de la reivindicación 3 en donde el agente que genera gas se selecciona de entre el grupo que consiste de bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio y mezcla de los mismos

9 La formulación de la reivindicación 3 en donde el agente de expansión es polivinilpirrolidona con unión intermolecular

171 172
indop

10 Una formulación para administración oral una vez al día a humanos para la liberación controlada de ciprofloxacina que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciprofloxacina, más o menos 0.2% a más o menos 0.5% de alginato de sodio, más o menos 0.5 a más o menos 2.0% de goma de xantano, más o menos 10.0% a más o menos 25% de bicarbonato de sodio y más o menos 5.0% a más o menos 20% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular, estando dichos porcentajes en p/p de la composición, en donde la relación de peso del alginato de sodio a la goma de xantano está entre alrededor de 1:1 y alrededor de 1:10

11 La formulación de la reivindicación 10 que comprende 69.9% de base de ciprofloxacina, 0.34% de alginato de sodio, 1.03% de goma xantano, 13.7% de bicarbonato de sodio, 12.1% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos

12 La formulación de la reivindicación 10 en la forma de una tableta

13 Una formulación de una tableta de una sola capa homogénea para ser administrada una vez al día en forma oral a los humanos para la liberación controlada de ciprofloxacina en el estómago o en la parte superior del intestino delgado

12
13

que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciprofloxacina, alrededor de 0.2% a 0.5% de alginato de sodio, alrededor de 0.5 a 2.0% de goma de xantano, alrededor de 10.0% a 25% de bicarbonato de sodio y alrededor de 5.0% a 20% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular, estando dichos porcentajes en p/p de la composición, en donde la relación de peso del alginato de sodio con la goma de xantano está entre más o menos 1:1 y más o menos 1:10

14 La formulación de la reivindicación 13 que comprende 69.9% de base de ciprofloxacina, 0.34% de alginato de sodio, 1.03% de goma de xantano, 13.7% de bicarbonato de sodio, 12.1% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos

15 Una formulación de una tableta para ser administrada a humanos oralmente una vez al día para la liberación controlada de ciprofloxacina en el estómago o en la parte superior del intestino delgado que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de ciprofloxacina, entre alrededor de 0.2% y alrededor de 0.5% de alginato de sodio, alrededor de 0.5 a alrededor de 2.0% de goma de xantano, alrededor de 10.0% a alrededor de 25% de bicarbonato de sodio y alrededor de 5.0% a alrededor de 20% de polivinilpirrolidona con unión

vuel?

173
174

intermolecular, estando dichos porcentajes expresados en p/p de la composición, en donde la relación de peso del alginato de sodio con respecto a la goma de xantano es entre alrededor de 1 1 a alrededor de 1 10, estando los ingredientes presentes en las relativas proporciones en una capa sencilla

16 La formulación de la reivindicación 15 que comprende 69 9% de base de ciprofloxacina, 0 34% de alginato de sodio, 1 03% de goma de xantano, 13 7% de bicarbonato de sodio, 12 1% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular, y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos

17 La formulación de la reivindicación 15 en la forma de una tableta

18 Una formulación de una tableta para administración a humanos por vía oral una vez al día para la liberación controlada de ciprofloxacina en el estómago o en la parte superior del intestino delgado que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de ciprofloxacina, alrededor de 0 2% a alrededor 0 5% de alginato de sodio, alrededor de 0 5 a alrededor de 2 0% de goma de xantano, alrededor de 10 0% a alrededor de 25% de bicarbonato de sodio y alrededor de 5 0% a alrededor de 20% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular, siendo dichos porcentajes en p/p de la

indep?

~~17~~
175

composición, en donde la relación de peso del alginato de sodio con respecto a la goma de xantano está entre más o menos 1:1 y más o menos 1:10

19 La formulación de la reivindicación 18 que comprende 69.9% de base de ciprofloxacina, 0.34% de alginato de sodio, 1.03% de goma de xantano, 13.7% de bicarbonato de sodio, 12.1% de polivinilpirrolidona con unión intermolecular y opcionalmente otros excipientes farmacéuticos

20 La formulación de la reivindicación 18 en la forma de una tableta

21 Una formulación de liberación sostenida que comprende ciprofloxacina que libera más del 50% de la droga en menos de 4 horas y libera más del 60% de la droga en menos de 8 horas

} etbb -

22 Una formulación de liberación sostenida que libera más del 50% de la droga dentro de alrededor de 2-4 horas y libera más del 60% de la droga dentro de alrededor de 4-8 horas

} "

23 La formulación de la reivindicación 22 adecuada para un perfil de una vez al día

} "

24 La formulación de la reivindicación 23 en la forma de una tableta o de una cápsula

175
176

25 La formulación de la reivindicación 24 en la forma de una tableta que está revestida con un excipiente farmacéuticamente aceptable

26 Una formulación de liberación sostenida que comprende 100-1 000 mg de ciprofloxacina y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el peso total de la unidad de la dosis es inferior a 2 000 mg

27 La formulación de la reivindicación 26 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un agente de viscosidad y/o un agente de gelificación, un componente generador de gas y un agente de expansión

28 La formulación de la reivindicación 27 que comprende entre alrededor de 0.1% a alrededor de 0.8% de un agente de viscosidad y/o de un agente de gelificación, alrededor de 5.0% a alrededor de 15% de un agente generador de gas, y alrededor de 3.0% a alrededor de 15% de un agente de expansión, siendo dichos porcentajes en p/p de la composición

29 La formulación de la reivindicación 28 que comprende entre alrededor de 0.2% a alrededor de 5.0% de un agente de viscosidad y/o de un agente de gelificación, alrededor de

~~176~~
177

5 0% a alrededor de 15% de un agente generador de gas, y alrededor de 5 0% a alrededor de 15% de un agente de expansión, estando dichos porcentajes en p/p de la composición

30 La formulación de la reivindicación 29 en donde el agente de viscosidad es bien goma de xantano o hidroxipropilmetilcelulosa (metocel) y el agente de gelificación es alginato de sodio

31 La formulación de la reivindicación 30 en donde se utilizan tanto el agente de viscosidad como el alginato de sodio

32 La formulación de la reivindicación 31 en donde el agente de viscosidad es goma de xantano

33 La formulación de la reivindicación 28 en donde el agente generador de gas se selecciona entre el grupo que consiste de bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio y mezclas de los mismos

34 La formulación de la reivindicación 28 en donde el agente de expansión es polivinilpirrolidona con unión intermolecular

~~177~~
178

35 La formulación de la reivindicación 26 que es adecuada para un perfil de una vez al día

36 La formulación de la reivindicación 26 en la forma de una tableta o cápsula

37 La formulación de la reivindicación 26 en la forma de una tableta que está revestida con un excipiente farmacéuticamente aceptable

38 Una forma de dosis sólida de liberación sostenida de ciprofloxacina que, al administrarse oralmente a los humanos bajo condiciones con alimentos, proporciona una concentración suero/plasma media pico, el área por debajo de la curva del tiempo de concentración del suero/plasma por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas, y duraciones por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas de suero/plasma de no menos del 70% cuando se comparan con respecto a las dosis divididas de una cantidad equivalente de una forma de dosis sólida de ciprofloxacina de liberación inmediata convencional

Redo

39 La forma de dosis sólida de liberación sostenida de la reivindicación 38 que, al administrarse oralmente a los humanos bajo condiciones con alimentación, proporciona una

Redo

~~178~~
179

curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área por debajo de la curva, tiempo cero a infinito, que fluctúa entre alrededor de 3 5% a alrededor de 30 $\mu\text{g-horas/ml}$

40 La forma de dosis sólida de liberación sostenida de la reivindicación 38 que, al administrarse oralmente a los humanos bajo condiciones con alimentación, proporciona una concentración pico del suero/plasma que fluctúa entre alrededor de 0 5 a alrededor de 4 $\mu\text{g/ml}$

etdo

41 La forma de dosis sólida de liberación sostenida de la reivindicación 38 que, al administrarse oralmente a los humanos bajo condiciones con alimentación, proporciona una curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área por debajo de la curva por encima de la concentración inhibitoria mínima de 0 1 $\mu\text{g/ml}$ que fluctúa entre alrededor de 3 a alrededor de 26 $\mu\text{g-horas/ml}$

etdo

42 La forma de dosis sólida de liberación sostenida de la reivindicación 38 que, al administrarse oralmente a los humanos bajo condiciones con alimentación, proporciona una curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área por debajo de la curva superior a

etdo

139
180

concentración inhibitoria mínima de 0.25 µg/ml que fluctúa entre alrededor de 2 a alrededor de 22 µg-horas/ml

43 La forma de dosis sólida de liberación sostenida de la reivindicación 38 que, al administrarse oralmente a los humanos bajo condiciones con alimentación, proporciona una curva de tiempo de concentración del medicamento en el suero/plasma con un área por debajo de la curva por encima de una concentración inhibitoria mínima de 0.5 µg/ml que fluctúa entre alrededor de 1 y alrededor de 18 µg-horas/ml

180
181

FIGURA 1

GRAFICACIÓN LINEAL DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS MEDIAS DE
CIPROFLOXIN VERSUS EL TIEMPO EN SUJETOS HUMANOS MASCULINOS
SALUDABLES

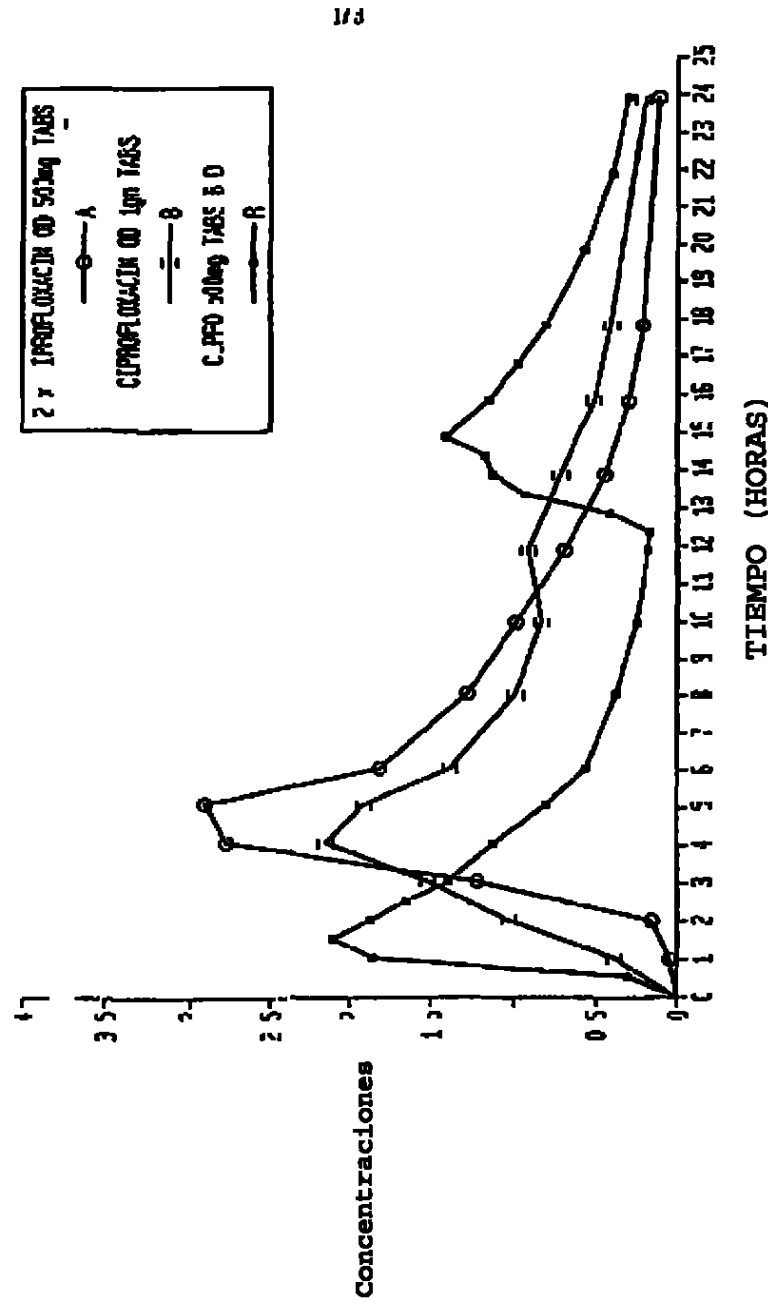
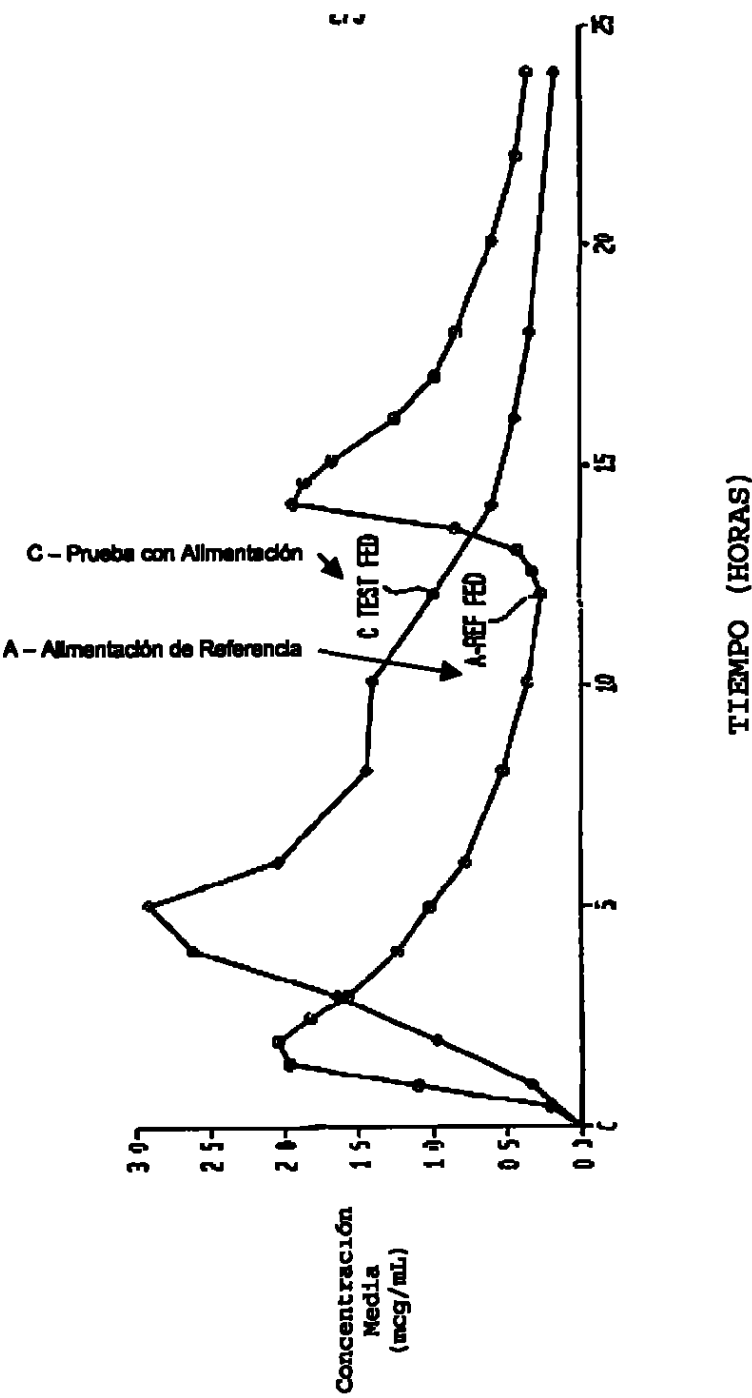
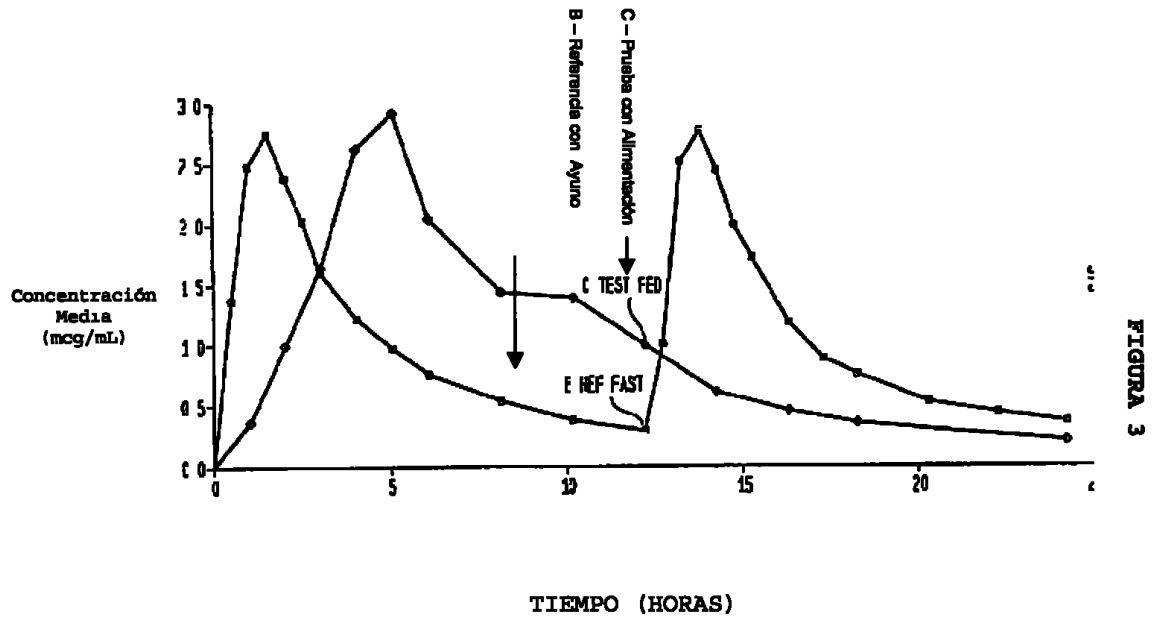


FIGURA 2

GRAFICACIÓN LINEAL DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS MEDIAS DE CIPROFLOXIN
VERSUS EL TIEMPO EN SUJETOS HUMANOS MASCULINOS SALUDABLES (N=12) (PRUEBA
CON ALIMENTACIÓN VERSUS ALIMENTACIÓN DE REFERENCIA)





REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No PCT/IB 01/00279

A Clasificación del Asunto Objeto de la Solicitud

IPC 7 A61K9/00 A61K9/20

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC, por sus iniciales en inglés) o con la clasificación tanto nacional como de la IPC

B Campos buscados

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea práctico, los términos de búsqueda utilizados)

DATOS WPI, PAJ, Datos de Resúmenes Químicos

C Documentos que se consideran pertinentes

Categoría	Citación del documento indicando los pasajes pertinentes, cuando sea apropiado	En relación con la reivindicación No
X	BASE DE DATOS WPI Sección Ch, Semana 199422 Derwent, Publications Ltd , Londres, Gran Bretaña Clase A96, AN 1994-178692 XP002173158 & JP 06 024959 A (BAYER YAKUHIN KK), 1 de febrero de 1994 (1994-02-01) citado en el resumen de la solicitud	1-43

784
185

X,P	WO 00 15198 A (RANBAXY) 23 de marzo de 2000 (2000-03-23) reivindicaciones	1-43
A	US 5 292 518 A (E H KUHRTS) 8 de marzo de 1994 (1994-03-'08) reivindicaciones ejemplos columna 6, línea 8 - línea 38	1-43
A	EP 0 669 129 A (BAYER) 30 de agosto de 1995 (1995-08-30) citado en la solicitud reivindicaciones ejemplos	1-43

☒ Se citan otros documentos en la continuación para la casilla C

☒ Los miembros de la familia de la patente se enumeran en el Anexo

Categorías especiales de los documentos citados

"X" Documento de relevancia particular, la invención reivindicada no puede considerarse novedosa o no puede considerarse que involucra un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Fecha del completamiento real de la búsqueda internacional 2 de agosto de 2001	Fecha del porte del informe de la búsqueda internacional 17/08/2001
Nombre y dirección postal del ISA Oficina Europea de Patentes, NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Scarponi, U

185
 186

Documento de patente citado en el documento de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de la patente	Fecha de la publicación
JP 6024959 A	0.-02-1994	NOVE	
WO 0015198 A	23-03-2000	AU 1779499 A EP 1107741 A NO 20011276 A	03-04-2000 20-06-2001 10-05-2001
US 5292518 A	08-03-1994	US 4965252 A US 5023245 A US 5096714 A AU 617822 B AU 3661689 A CA 1333997 A DE 68905096 D DE 68905096 T EP 0349235 A GB 2221390 A,B IL 208189 L JP 2048531 A US 5445826 A US 5466469 A US 5118510 A US 5641511 A CA 2030449 A	23-10-1990 11-06-1991 17-03-1992 05-12-1991 04-01-1990 17-01-1995 08-04-1993 17-06-1993 03-01-1990 07-02-1990 28-12-1989 19-02-1990 29-08-1995 14-11-1995 02-06-1992 24-06-1997 23-05-1991
EP 669.29 A	30-08-1995	DE 4406424 A CA 2143500 A JP 8040879 A US 5651985 A	31-08-1995 29-08-1995 13-02-1996 29-07-1997

Es traducción fiel y completa efectuada por

María del Pilar Iglesias

C C 41 339 183 de Bogotá, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION [X]	MODELO DE UTILIDAD	[]	[]
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente		[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		[]	[]
• Descripción de la invención		[]	[]
• Dibujos de ser estos pertinentes		[]	[]
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas		[]	[]
COMPLETA []	INCOMPLETA	[]	[]

DISEÑO INDUSTRIAL []

• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]	[]
• Representación gráfica y foto gráfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]	[]
COMPLETA []	INCOMPLETA	[] []

ESQUEMA DE TRAZADO []

• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]	[]
• Representación gráfica del esquema de trazado	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas	[]	[]
COMPLETA []	INCOMPLETA	[] []

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folio: 185
Radicación: 02577184 00000000
Fecha (MM): 2002-06-30 13:12:43
Tramite: 011 PCI-PATENT 376 FASE INCI 411 PRESENTAC
Responsable: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 2 m. 22 m. 11
Commutador 382 08-47
Fax 350 52 20 e-mail info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia