



No. 05-122667-00022-0000

Fecha: 2011-11-03 16:11:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 32

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Recurso de reposición contra la Resolución 54431 de Septiembre 30 de 2011 por la cual se concede una patente de invención, tramitada bajo el número de expediente No. 05-122-667.

TÍTULO SOLICITADO: "TABLETA DE LIBERACION CONTROLADA DE CLORHIDRATO DE BUPROPION QUE CONTIENE UNA BARRERA PROTECTORA DE HUMEDAD"

PUBLICACIÓN: Gaceta 608 de 30-09-2009, número de publicación 622

PRIORIDAD: NO INVOCA

SOLICITANTE: BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL.

APODERADO: DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad opositora **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, y estando dentro de los términos de ley, presento **Recurso de Reposición** contra la Resolución 54431 de septiembre 30 de 2011, por la cual se concede privilegio de patente de invención a la solicitud tramitada bajo el número de expediente 05-122-667. Lo anterior, con el fin de que su Despacho se sirva dar curso a las siguientes

I. PETICIONES

PRIMERA. – (PRINCIPAL).- Con base en la información que obra en el expediente, y en aquélla que se ha planteado con ocasión del presente recurso, sírvase revocar íntegramente la Resolución 54431 de septiembre 30 de 2011, y en su reemplazo, emitir otra que, además de declarar fundada la oposición



presentada por el suscrito en nombre de Tecnoquímicas S.A., niegue el privilegio de patente solicitado en el trámite del expediente 05-122-667, ordenando en consecuencia el archivo definitivo del mismo.

SEGUNDA. – (SUBSIDIARIA).- En subsidio de la petición precedente, ruego que en consonancia con recientes decisiones adoptadas por el Despacho, en particular de la proferida mediante Resolución 46284 de 11/09/2009 en el trámite del expediente 05.004.944, se revoque íntegramente la Resolución 54431 de septiembre 30 de 2011, y se emita otra que en su reemplazo, sin entrar a resolver en este momento el fondo del asunto, revoque la concesión, ordene la devolución del expediente a la Dirección de Nuevas Creaciones, con el fin de que se realice allí un nuevo y profundo examen de patentabilidad basado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, en el cual se tengan en cuenta todas las anterioridades y argumentos planteados en la oposición y surgidos con ocasión del presente recurso, para proceder luego a resolver, también negativamente, la solicitud de patente que motiva estas diligencias, ordenando de igual manera el archivo del expediente respectivo.

II. FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

Además de reiterar que el presente recurso está siendo presentado en la debida oportunidad legal, y con el cumplimiento de todos los requisitos legales aplicables, me permito invocar como fundamento de las peticiones planteadas la disposición imperativa incluida en el artículo 59, inciso 2º del Código Contencioso Administrativo, según la cual “La decisión (en la vía gubernativa) **resolverá todas las cuestiones** que hayan sido planteadas **y las que aparezcan con motivo del recurso**, así no lo hayan sido antes”. (Paréntesis y negrilla fuera del texto).

Así las cosas, y en tanto se plantearán en este escrito argumentos técnicos adicionales que reiteran el incumplimiento de los requisitos de patentabilidad por parte de la solicitud de la referencia, ruego al Despacho que, además de valorarlos detenidamente, fundamente expresamente en ellos, en cuanto corresponda, las decisiones de negación que han sido planteadas en las peticiones Primera y Segunda de este escrito.

Ahora bien, para entrar en materia, debo reiterar en primer término, en los mismos términos planteados en el escrito de “Remisión de Información” radicado ante la Dirección de Nuevas Creaciones el día 29/10/2010 (y sobre el cual, dicho sea de

paso, se ha guardado silencio en la Resolución atacada), que las modificaciones en el capítulo reivindicatorio introducidas por el solicitante en sus memoriales de 20 de mayo de 2010 y 27 de mayo de 2011, corresponden a simples ajustes de forma que, como allí se dijo, no superan los reparos de fondo en cuanto a la evidente e insalvable carencia de nivel inventivo que (como se verá aquí una vez más), está presente en una tableta de liberación modificada, basada en Bupropión Clorhidrato, que contiene un núcleo, un primer recubrimiento y una barrera de humedad.

En este sentido es necesario recordar que la solicitud que nos ocupa, en la primera modificación de su capítulo reivindicatorio, específicamente en las reivindicaciones 1 y 2, y 35 a 37, mantuvo la referencia a que *"la tableta de liberación modificada es bioequivalente a tabletas de Wellbutrin® o Zyban®/Wellbutrin® SR"*, circunstancia que suponía, de suyo, una confesión en el sentido de que la formulación reivindicada no suponía nivel inventivo de ninguna índole.

Lo anterior, en tanto la admisión de bioequivalencia frente a formulaciones farmacéuticas comerciales ampliamente conocidas, e incorporadas con anterioridad en el estado de la técnica^{1,2}, eliminaban la posibilidad de que la materia reclamada aportara efecto sorprendente o supusiera mejora técnica de ninguna índole, habida cuenta de que las formulaciones reivindicadas se comportan de manera idéntica (bioequivalente) a las ya reconocidas en el estado de la técnica.

En el mismo sentido, y ahora frente a la segunda modificación del capítulo reivindicatorio, debe anotarse que la única diferencia frente a la primera fue la eliminación del texto de los términos *Wellbutrin® o Zyban®/Wellbutrin® SR*, sin que dicho ajuste de redacción haya eliminado, subsanado o revocado la confesión inicial en el sentido de que las tabletas reivindicadas tenían idénticos efectos y frente a las distinguidas con las marcas en cuestión. Dicho en otras palabras, la astuta eliminación de la referencia a marcas registradas, si bien tiene el aparente efecto de eliminar la confesión de identidad frente a formulaciones disponibles en el arte anterior, no remueve el fondo del reparo en materia de Nivel Inventivo,

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/temptn.cfm>

² <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/temptn.cfm>

dado, como ya se ha dicho, por la demostrada equivalencia entre lo reivindicado y las formulaciones disponibles del arte anterior, así éstas hayan dejado de mencionarse, en el segundo capítulo reivindicatorio modificado, por su nombre o marca.

En consonancia con lo expuesto, y ahora en relación con la supuesta falta de fundamento de las oposiciones presentadas, debo insistir en que los argumentos presentados por Tecnoquímicas y Gynopharm eran y siguen siendo plenamente válidos para desacreditar el nivel inventivo de la invención, habida cuenta de que cualquier persona versada en la materia, a partir del conocimiento y obvia combinación de las anterioridades citadas, podría resolver el mismo problema técnico planteado que el solicitante, y derivar así, en forma evidente, el objeto reivindicado, consistente en lograr una formulación que permita la liberación controlada de un fármaco inestable como el Clorhidato de Bupropión, en condiciones bioequivalentes a aquéllas propias de otras formulaciones comercialmente disponibles, basadas en dicha molécula.

En primer término, debe recordarse que tanto la patente americana US 6,033,686 publicada el 7 de marzo de 2000, titulada "CONTROLLED RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE", como la patente americana US 6,096,341 publicada el 1 de agosto de 2000, titulada "DELAYED RELEASE TABLET OF BUPROPIN HYDROCHLORIDE", continúan afectando en forma insalvable el nivel inventivo de la solicitud en trámite, en tanto coinciden, como se manifestó en su momento, con los principales detalles técnicos de la formulación farmacéutica descrita en los últimos capítulos reivindicatorios, específicamente en lo referido al contenido de Clorhidrato de Bupropión, a los excipientes del núcleo en el cual se incluye dicho fármaco, y a la presencia de PEG 1450 y PVP como componentes del recubrimiento que otorga las propiedades de liberación controlada en ambas formulaciones.

Con lo anterior en mente, debe hacerse referencia ahora a la "barrera de humedad" mencionada en las reivindicaciones, componente de la formulación que la SIC ha estimado sorprendente y en el cual ha basado, en gran medida, su decisión de otorgamiento de la presente solicitud. Pues bien, dicha *sorprendente* "barrera de humedad", no es más que una cobertura convencional, que tiene exactamente las mismas características de este tipo de recubrimiento polimérico,

es decir, que incluye derivados de celulosa y polimetacrilatos o copolímeros de ácido metacrílico (Eudagrit), que son precisamente los compuestos que se utilizan para la elaboración de dicha barrera de humedad en la solicitud en trámite.

En el mismo sentido debe recordarse, como se ha planteado también en nuestros varios escritos, que el estado de la técnica revela, ampliamente, la estrategia convencional y extendida de adicionar una segunda capa de recubrimiento a formulaciones farmacéuticas sólidas que utilizan un recubrimiento directamente como una barrera física contra la humedad³, lo que elimina cualquier asomo de ingenio derivado del empleo de dicha estrategia para solventar el mismo problema técnico, es decir, para aislar de la humedad algún componente inestable de la formulación, que para este caso es el fármaco Clorhidrato de Bupropión.

Sin perjuicio de lo expuesto, y en el remoto evento en que el Despacho insistiera en considerar que las anterioridades citadas no afectan los requisitos de patentabilidad de la solicitud que nos ocupa, nos permitimos llamar su atención a los documentos que se explicarán a continuación, disponibles en bases de datos de libre acceso, y que en esa medida han debido ser considerados en este caso por parte de la SIC, cuya adecuada valoración habría permitido –y permitirá ahora– sustentar la decisión de negación que hemos planteado en nuestras peticiones.

En primer término, la patente **EP 1157690** titulada "SUSTAINED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION", publicada el **28/11/2001**, y su equivalente **ES 2 273 790** titulada "COMPOSICION FARMACEUTICA DE LIBERACION SOSTENIDA" y publicada el 16/05/2007 (siendo esta última a la que nos vamos a referir por el hecho de estar en español, y así facilitar la comprensión por parte del Despacho, sin perjuicio de reiterar que la fecha que debe tenerse en cuenta es **28/11/2001**) revela a grandes rasgos en la parte descriptiva, Pág. 2 y 3, una composición farmacéutica de liberación sostenida que se puede presentar en forma de una Tableta recubierta, donde su núcleo comprende una o más sustancias farmacológicamente activas seleccionadas de entre carbamazepina, verapamil, nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, oxibutinina, doxazocina, venlafaxina, captopril, enalapril y fenofibrato, donde la absorción de estas sustancias activas se ve influida por la ingesta de alimentos, gracias a que posee

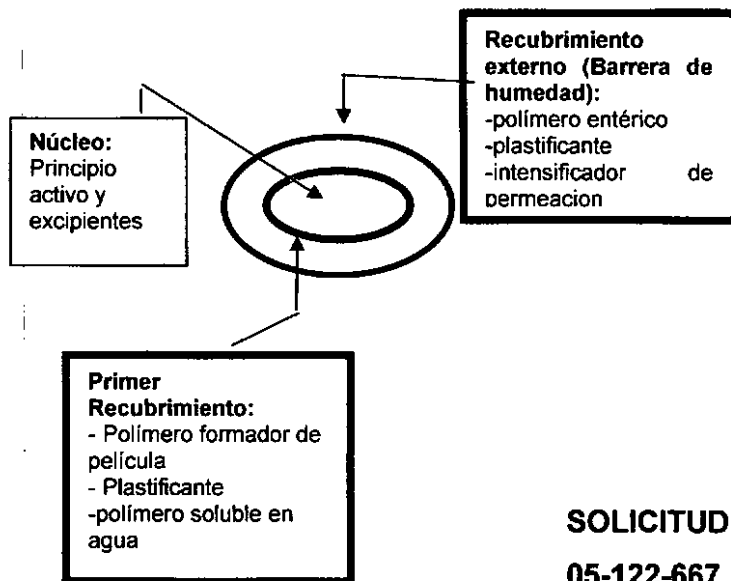
³ Publicación internacional WO 96/001874 publicada el 25 de enero de 1996.

un recubrimiento funcional que comprende, un polímero gastroresistente y dióxido de silicio hidrofílico y que adicionalmente puede comprender polietilenglicol, y en donde dicha composición puede comprender además un recubrimiento intermedio, que actúa como capa protectora.

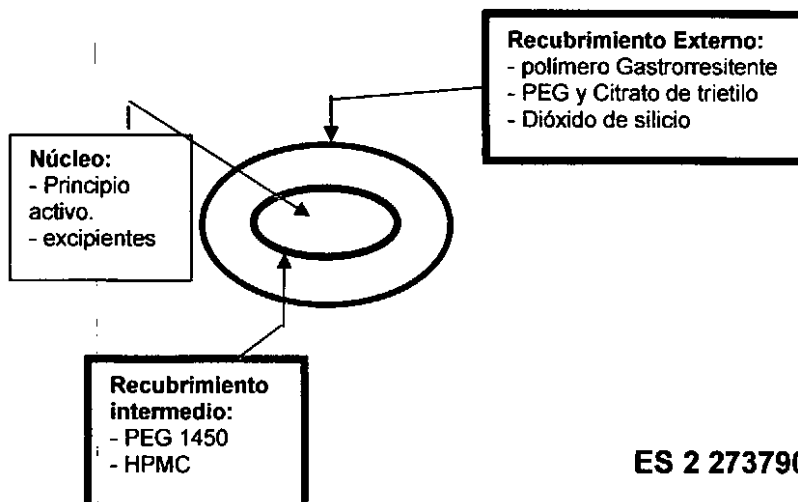
Hasta este punto se aprecia que los aspectos generales de dicha formulación (núcleo, recubrimiento intermedio y recubrimiento funcional) son los mismos planteados en la solicitud que nos ocupa (núcleo, primer recubrimiento y una barrera de humedad que rodea dicho primer recubrimiento).

En adición a ello, es del caso describir gráficamente, y luego comparar detenidamente los elementos presentes en las formulaciones planteadas, las cuales tienen componentes comunes y están orientadas a incrementar la duración del proceso de liberación del principio activo, y a conseguir que los niveles plasmáticos eficaces se mantengan durante más tiempo. Veamos:

Ca
to
em
to
18/1



SOLICITUD COLOMBIANA
05-122-667



ES 2 273790

to c
2018
Juan
irgas
No
No

ES 2273790	CO 05-122-667
1. Núcleo: - Principio activo - Gelificante: HPMC, HPC, CMC, goma xantano, carbómero, carragenano, polietilenglicol y óxido de polietileno - Otros excipientes como celulosa (microcristalina), lubricantes, dióxido de silicio, desintegrantes, etc.	1. Núcleo: - principio activo - Excipientes: aglutinante como: almidón modificado, gelatina, PVP, derivados de celulosa (HPMC, HPC), alcohol polivinílico; lubricante como behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados.
2. Recubrimiento Intermedio: - HPMC - PEG: polietilenglicol 1450	2. Primer Recubrimiento: - polímero formador de película permeable al agua e insoluble al agua: éter de celulosa, éster de celulosa, alcohol polivinílico - Plastificante: polioles (PEG 1450), ésteres orgánicos, aceites/glicéridos, - Polímero soluble en agua: PVP, HPMC, HPC.
3. Recubrimiento funcional: - Polímero gastrorresistente: ácido poli(meta)acrílico, preferentemente Eudragit L30D55 - PEG: 1450 - Puede utilizarse ácido esteárico, sebacato de dibutilo, propilenglicol y/o Citrato de trietilo en lugar de polietilenglicol o además del mismo. - Dióxido de silicio	3. Recubrimiento (Barrera de humedad): - polímero entérico: Polímero acrílico - Eudragit L30D55 - plastificante: éster orgánico (citrato trietilico) y poliol (PEG1450) - intensificador de permeación: Dióxido de silicio, sílice coloidal, lactosa, polímeros hidrofílicos, Cloruro de sodio, óxido de aluminio.

Como puede observarse, tanto la solicitud colombiana como la patente española se refieren a formulaciones que comprenden:

- un núcleo,
- una capa intermedia, y
- una capa final, funcional o de barrera, como quiera que se desee llamar;

Adicionalmente, debe anotarse que cada etapa o integrante de dichas formulaciones comparte excipientes y/o tiene más o menos los mismos componentes: es así como el **núcleo** se encuentra conformado por un principio activo y excipientes (HPMC, HPC, lubricantes); la **capa intermedia** (HPMC, PEG 1450); y la **capa final** (Eudragit L30D55; PEG 1450; Citrato de trietilo y Dióxido de Silicio)-siendo esta capa la que presenta más similitudes a pesar que, no son descritas textualmente de la misma manera, es decir, puede que estén cumpliendo el mismo papel dentro de la formulación como barrera de humedad y como intensificador de absorción, pero no se mencionan así en la patente Española-.

Así mismo, el ejemplo 1 de la ES 2 273 790 revela:

Ejemplo 1

Carbamazepina

Se preparó la formulación de núcleo siguiente.

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Carbamazepina	400,00
Aerosil 200®	3,00
Avicel PH 302®	100,00
Plasdone K90®	6,00
Alcohol desnaturalizado	290,00
Methocel K 100 LV®	125,00
Estarilfumarato sódico	17,00

Estos núcleos de tableta se recubrieron a continuación con un recubrimiento intermedio de la composición siguiente:

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Pharmacoat 603®	5,50
Polietilenglicol 1450	1,00
Agua purificada	50,00

Pharmacoat 603® es HPMC.

Estas tabletas recubiertas se recubrieron a continuación una segunda vez con un recubrimiento funcional con la composición siguiente:

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Eudragit® L30D55	13,30 (Sólido*)
Syloid® 244FP	4,00
Polietilenglicol 8000	2,70
Agua purificada	80,00

Eudragit® L30D55 es copolímero metacrílico disponible de Rohm.

*el valor 13,3 se refiere al peso del sólido (y no al peso de la dispersión

Syloid® 244FP es dióxido de silicio hidrofílico disponible de Grace Chemicals.

En el ejemplo 2 y 3 de la misma patente española se describen 2 formulaciones más en las cuales, a pesar de no entrarse en detalle en el recubrimiento intermedio, sí se demuestra cómo el recubrimiento final, funcional o como se quiera llamar, consta de los mismos componentes que conforman la barrera de humedad de la solicitud CO 05-122-667, veamos:

Ejemplo 2

Verapamil

De manera similar al ejemplo anterior, se preparó la formulación siguiente.

Núcleo

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
HCl de Verapamil	240,00
Avicel PH 101	25,00
Plasdone K30®	20,00
HPMC, 15.000 cPs	35,00
HPMC, 100 cPs	20,00
Dióxido de silicio	1,50
Estearato de magnesio	3,50

HPMC es hidroxipropilmetilcelulosa

Recubrimiento

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Eudragit® L30D55	7,50
Syloid® 244FP	3,00
PEG 1450	1,50

Ejemplo 3

Oxibutinina

De manera similar al ejemplo anterior, se preparó la formulación siguiente:

Núcleo

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
HCl de oxibutinina	15,00
Avicel PH 101	24,50
Plasdone K30®	10,00
Polyox WSR	180,00
Dióxido de silicio	3,00
Estearilfumarato sódico	6,00
Vitamina E	2,00

Recubrimiento

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Eudragit® L30D55	5,55
Sílice ahumado	2,20
PEG 1450	1,10
Citrato de trietilo	0,55

Sílice ahumado es dióxido de silicio hidrofílico disponible de Grace Chemicals

El citrato de trietilo es un plastificador.

En otras palabras, e independientemente del tipo de agente activo que se use, con base en la información expuesta en esta última anterioridad y las ya citadas en escritos anteriores, y su combinación con las referencias generales disponibles y de fácil acceso, cualquier persona medianamente versada en la materia y/o en desarrollo de productos farmacéuticos podría optar por este tipo formulaciones y el empleo de estos y otros excipientes.

Además, si a lo anterior se suma el hecho que el agente activo presenta problemas de inestabilidad debido a su alta higroscopicidad (como es el caso del Clorhidrato de Bupropión) y el objetivo es lograr la liberación del fármaco en el tiempo, pues la tantas veces mencionada barrera de humedad que se aplica sobre el comprimido recubierto con la capa que proporciona la liberación controlada, tiene una razón justificada no solo a los ojos del solicitante sino de cualquier persona dedicada a la fabricación de productos farmacéuticos, y esta es la de evitar incompatibilidades, proporcionar una protección física y/o química para los componentes de la formulación frente a agentes externos tales como humedad y oxígeno, entre otros.

Ya lo habíamos citado en el escrito de oposición y lo resaltamos nuevamente, la formulación reivindicada por la solicitud en cuestión, busca solventar la inestabilidad del Bupropión frente a la humedad del ambiente, a través de la adición de una barrera física aislante, representada por el recubrimiento final a través de dicha barrera de humedad. En el estado de la técnica nos encontramos que dentro de los tipos de recubrimiento se pueden incluir el recubrimiento con azúcar o grageado, recubrimiento por compresión y recubrimiento pelicular, siendo en la actualidad este último el tipo de recubrimiento mas utilizado, dado que la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se han desarrollado para éste tipo de cobertura, que además, resulta ser el mas simple y menos costoso⁴.

Está claro, entonces, que dicha barrera de humedad a la que se hace mención en todo el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, y que la SIC contra toda evidencia ha estimado sorprendente, no es más que una cobertura convencional que tiene las mismas características de este tipo de recubrimiento polimérico. Sin ir más lejos, y haciendo aún más evidente la cuestión, se reconoce en el estado de la técnica que una formulación clásica para este tipo de recubrimiento incluye un agente filminógeno polimérico, solventes,

⁴ Ibíd. 4.



REYES & REYES

A B O G A D O S

plastificante y otros aditivos opcionales como colorantes, y que dentro de estos agentes filminógenos poliméricos los mas utilizados son derivados de celulosa y los polimetacrilatos o copolímeros de ácido metacrílico (Eudagrit)⁵, que son precisamente los compuestos que se utilizan para la elaboración de dicha barrera de humedad en la solicitud en trámite.

Por todo lo anterior, reitero mi petición en el sentido de que se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y de que a partir de dicho análisis, el Despacho resuelva, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

III. PRUEBAS

Ruego se admitan, valoren y tengan como tales, además de las ya aportadas por el suscrito al trámite del expediente de la referencia, los documentos de patente que han sido citados en este recurso, respecto de los cuales reitero mi petición de valoración y análisis para efectos de resolver el asunto que nos ocupa:

- ❖ Impresión de la Patente Española ES 2 273 790.
- ❖ Impresión de la Patente Europea EP 1157690.

Señor Superintendente,

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 del C. S de la J.



⁵ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Paginas 149 a 152.

PRESENTACIÓN PERSONAL

NOTARÍA CUARENTA Y DOS (42)
CÍRCULO DE BOGOTÁ - COLOMBIA

JUAN CARLOS VARGAS JARAMILLO
NOTARIO TITULAR EN PROPIEDAD

CERTIFICA:

Que REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS
quien se identificó con: C.C. 79152473
y con la Tarjeta Profesional No. 44655

presentó personalmente este documento.
En constancia, firma nuevamente.

zqk09lzoiookk9ikk

Bogotá D.C. 03/11/2011



6





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 273 790**

⑤① Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **01401247 .0**

⑧⑥ Fecha de presentación : **15.05.2001**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1157690**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2001**

⑤④ Título: **Composición farmacéutica de liberación sostenida.**

③⑩ Prioridad: **26.05.2000 US 579878**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

⑦③ Titular/es: **Biovail Laboratories International S.R.L.**
Chelston Park, Building, 2
Collymore Rock
St. Michael BH1, BB

⑦② Inventor/es: **Seth, Pawan**

⑦④ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas, Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

ES 2 273 790 T3

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de liberación sostenida.

5 Antecedentes de la invención

El efecto de interacción con alimentos es un fenómeno bien conocido que puede afectar negativamente a la farmacocinética de la distribución de un fármaco en el cuerpo. Como resultado, muchos fármacos deben administrarse en condiciones de ayuno o de alimentación para conseguir el efecto óptimo. Entre los ejemplos bien conocidos se incluyen las tabletas de carbamazepina (que debe administrarse con las comidas), las tabletas de captopril (que deben administrarse una hora antes de las comidas), o las tabletas de azitromicina (que deben administrarse 2 horas después de una comida), mientras que algunos otros fármacos no resultan afectados por los alimentos, tal como la amoxicilina, por ejemplo.

Por este motivo, la FDA recomienda analizar la bioequivalencia de los productos farmacológicos bajo condiciones de ayuno o de alimentación, dependiendo del fármaco. Además, en el último caso la comida misma se estandariza.

Hasta la actualidad se ha realizado poco trabajo de formulación para superar esta desventaja de efectos de interacción con los alimentos.

La patente US nº 5.529.791 describe una formulación de liberación prolongada de pellets de diltiazem recubiertos con polímeros celulósicos o sintéticos, y se informa de la ausencia de efectos de interacción con los alimentos. Sin embargo, no se explica ninguna asociación entre la composición del producto y la ausencia del efecto de interacción con alimentos.

Benziger *et al.*, J. Pharm. Sci. 85,4: páginas 407-410, 1996, comparó la biodisponibilidad de la oxicodona formulada en forma de solución acuosa de liberación inmediata o en forma de tabletas de liberación prolongada, bajo condiciones de ayuno o de alimentación, y encontraron una diferencia significativa de disponibilidad de la solución, mientras que no pudo observarse ninguna diferencia con las tabletas de liberación prolongada. Estos autores relacionaron la ausencia de efecto de los alimentos con la utilización de tabletas de liberación prolongada, y no con ningún parámetro específico de formulación.

En la patente US nº 5.879.714 se mezclaron un fármaco y un polímero insoluble en agua en un portador fundido, preferentemente soluble en agua. El único ejemplo proporcionado en dicha patente consiste en fundir PEG 8000 a 120°C y dispersar nifedipina, ácido esteárico y Eudragit RSPO en el mismo. Tras enfriar, la mezcla solidificada se tritura formando gránulos. La sensibilidad al calor de muchos fármacos aparentemente es un problema mayor al considerar la aplicación del procedimiento a los mismos. La ausencia de un efecto de los alimentos no se da a conocer, pero se indica que los sistemas de matriz hidrofílica se dice que es más probable que induzcan un efecto de los alimentos que la formulación dada a conocer.

La patente US nº 5.580.578 proporciona una formulación de liberación controlada que presenta un recubrimiento que consiste esencialmente de copolímeros metacrílicos, tras curar en un horno dicho recubrimiento. Los ejemplos dan a conocer composiciones que comprenden un núcleo que comprende el ingrediente activo (por ejemplo hidrocloreto de hidromorfona), una capa intermedia que comprende hidroxipropilmetilcelulosa y la capa de recubrimiento curada basada en Eudragit. Tras el curado en el horno, se descubrió que los productos farmacológicos sometidos a ensayo clínico se encontraban libres de efecto de los alimentos (sin embargo, esto no se justificaba con los parámetros de formulación). El recubrimiento comprendía copolímeros acrílicos de liberación sostenida del tipo Eudragit RS (que comprende opcionalmente Eudragit RL).

La patente EP nº 0 192 321-A da a conocer una composición farmacéutica de Allergan con recubrimiento entérico. El Ejemplo 2 de la misma da a conocer un recubrimiento de B₂/centeno cultivado.

Ninguno de los documentos anteriormente indicados enseña o sugiere la presente invención.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una nueva composición farmacéutica de liberación sostenida tal como se da a conocer en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, tal como se da a conocer en las reivindicaciones adjuntas. La invención se refiere además a la utilización en un recubrimiento funcional tal como se expone en las reivindicaciones.

Descripción detallada

La composición de la presente invención puede presentar la forma de una tableta recubierta.

El núcleo de dicha tableta comprende una o más sustancias farmacológicamente activas seleccionadas de entre carbamazepina, verapamil, nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, oxibutinina, doxazocina, venlafaxina, capto-

pril, enalapril, y fenofibrato. La absorción de estas sustancias activas es conocido que se ve influida por la ingesta de alimentos.

El núcleo habitualmente comprende entre 20% y 80% de ingrediente activo. También comprende generalmente entre 10% y 80% en peso de un agente gelificante, que puede seleccionarse de entre hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma xantano, carbómero, carragenano, polietilenglicol y óxido de polietileno. El núcleo adicionalmente puede comprender excipientes clásicos, tales como celulosa (microcristalina), lubricantes, dióxido de silicio, agentes desintegrantes, etc.

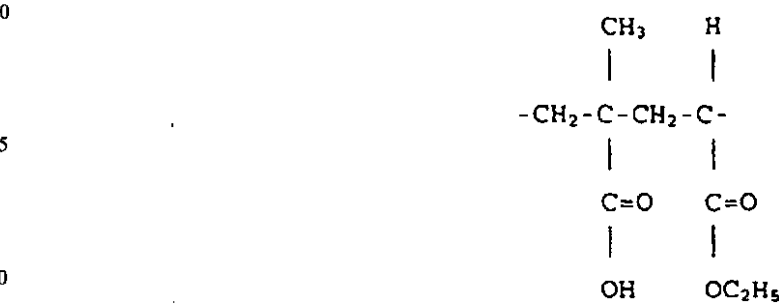
El núcleo puede obtenerse mediante la preparación de una mezcla de los compuestos de partida y compresión directa. Alternativamente, el agente gelificante y el ingrediente activo se granulan juntos, y los gránulos resultantes, opcionalmente con otros excipientes, se comprimen formando una tableta.

De forma inesperada, se ha descubierto que el recubrimiento de la composición presenta la característica única de evitar que la forma de dosificación completa se vea influida por la ingesta de alimentos.

Dicho recubrimiento comprende un recubrimiento funcional que comprende, basado en el peso del recubrimiento, entre 30% y 80% de un polímero gastrorresistente y entre 10% y 40% de un dióxido de silicio hidrofílico.

El polímero gastrorresistente resiste el medio ácido del estómago y del duodeno, pero todavía se disuelve en el intestino, en el momento en el que el pH alcanza un nivel predeterminado (por ejemplo superior a 5,5 o superior a 7). Este polímero gastrorresistente puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en ácido poli(meta)acrílico (no curado), celulosa y alquilcelulosa-ftalatos. El peso molecular puede variar dentro de límites amplios, tal como apreciará el experto en la materia. La expresión "no curado" se utiliza para diferenciar respecto a la patente US nº 5.580.578.

Preferentemente, es del tipo del Eudragit L30D55. Un polímero preferido es un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y etil éster de ácido acrílico. La fórmula es la siguiente:



La proporción entre grupos carboxilo libres y grupos ésteres preferentemente es de aproximadamente 1:1. El peso molecular medio es de, por ejemplo, aproximadamente 250.000.

Este copolímero puede disolverse con facilidad a valores de pH superiores a 5,5 con la formación de sales.

El dióxido de silicio hidrofílico es un agente antipegajosidad hidrofílico conocido, la definición del cual es conocida por el experto en la materia y puede encontrarse en la literatura.

El recubrimiento funcional puede comprender además polietilenglicol, presente en una cantidad comprendida entre 5% y 30% en peso, basado en el peso total del recubrimiento funcional. Puede utilizarse ácido esteárico, sebacato de dibutilo, propilenglicol y/o citrato de trietilo en lugar de polietilenglicol o además del mismo.

El recubrimiento funcional habitualmente representa entre 0,5% y 6% en peso del peso del núcleo.

La composición puede comprender además un recubrimiento intermedio.

Este recubrimiento, que actúa como capa protectora, comprende excipientes clásicos, tales como los indicados anteriormente con respecto al núcleo. Por ejemplo, este recubrimiento intermedio puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol. Este recubrimiento intermedio habitualmente representa entre 0,1% y 3% en peso del peso del núcleo. En el caso de una capa que comprende HPMC y PEG, la proporción en peso HPMC:PEG se encuentra comprendida, por ejemplo, entre 2 y 10.

La composición de la invención es de liberación sostenida; preferentemente proporciona una liberación efectiva del ingrediente activo durante un periodo de por lo menos 8 horas, preferentemente de por lo menos 12 horas.

La invención también se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende la etapa de recubrir un núcleo que comprende un ingrediente activo, con el recubrimiento funcional, siendo el núcleo y el recubrimiento tal como se ha definido anteriormente.

Gracias a la invención, resulta posible evitar el efecto de los alimentos para los ingredientes activos anteriormente indicados. El procedimiento de la invención no implica ninguna etapa de calentamiento, en contraste con la técnica anterior.

Un precursor del recubrimiento funcional puede ser una dispersión (suspensión) acuosa de un polímero gastrorresistente y de un dióxido de silicio hidrofílico, presentes de acuerdo con una proporción en peso de polímero gastrorresistente:silicio hidrofílico comprendida entre 0,75:1 y 8:1.

La dispersión (suspensión) típicamente presenta un contenido de sólidos comprendido entre 3% y 50% en peso, por ejemplo de aproximadamente 10%.

La suspensión puede comprender además polietilenglicol disuelto en la misma, en una cantidad de hasta 15% en peso.

Formas de realización preferidas

Una forma de realización preferida es una tableta que comprende:

- (a) un núcleo que comprende carbamazepina;
- (b) una primera capa que comprende HPMC y polietilenglicol; y
- (c) una segunda capa que comprende un copolímero metacrílico, dióxido de silicio hidrofílico y polietilenglicol.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

Carbamazepina

Se preparó la formulación de núcleo siguiente.

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Carbamazepina	400,00
Aerosil 200®	3,00
Avicel PH 302®	100,00
Plasdone K90®	6,00
Alcohol desnaturalizado	290,00
Methocel K 100 LV®	125,00
Estarilfumarato sódico	17,00

Se mezclaron carbamazepina y Methocel® en Avicel y 50% de la cantidad de Aerosil 200® se pasó a través de un tamiz de 0,5 mm de tamaño de malla. Se disolvió Plasdone® en etanol. La mezcla de polvos se introdujo en un mezclador y se humectó con la solución. Los aglomerados resultantes se pasaron a través de un tamiz de 0,062" (Co Mill®). Los gránulos se secaron a peso constante en un horno a 45°C (pérdida con el secado con balanza de infrarrojos = 1,5%). Los gránulos secos se mezclaron con estearilfumarato sódico y Aerosil 200® en un mezclador de tambor (Turbula® T2C). La mezcla resultante se comprimió para formar tabletas de 657 mg y de aproximadamente 150 N de dureza utilizando una máquina tableteadora Manesty Betapress® provista de perforadoras de 12 mm de diámetro.

ES 2 273 790 T3

Estos núcleos de tableta se recubrieron a continuación con un recubrimiento intermedio de la composición siguiente:

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Pharmacoat 603®	5,50
Polietilenglicol 1450	1,00
Agua purificada	50,00

Pharmacoat 603® es HPMC, disponible de Shin-Etsu Chemicals. Se disolvió Pharmacoat 603 y PEG 1450 en agua y la solución se pulverizó sobre los núcleos de tableta en una bandeja de recubrimiento Vector utilizando los parámetros de pulverización siguientes:

Temperatura del aire de entrada	55°C a 60°C
Temperatura del aire de salida	40°C a 50°C
Porcentaje de pulverización	5 a 8 g/minuto
Presión de pulverización	30 psi
Velocidad de la bandeja	16 rpm

Estas tabletas recubiertas se recubrieron a continuación una segunda vez con un recubrimiento funcional con la composición siguiente:

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Eudragit® L30D55	13,30 (Sólido*)
Syloid® 244FP	4,00
Polietilenglicol 8000	2,70
Agua purificada	80,00

Eudragit® L30D55 es copolímero metacrílico disponible de Rohm.
*el valor 13,3 se refiere al peso del sólido (y no al peso de la dispersión)
Syloid® 244FP es dióxido de silicio hidrofílico disponible de Grace Chemicals.

Se disolvió PEG 8000 en 45% de cantidad de agua purificada. Esta solución se añadió a una suspensión de Eudragit y se agitó con un mezclador de palas durante 45 minutos. Se suspendió Syloid® 244FP en la parte restante de agua y la suspensión se homogeneizó con un homogeneizador de alta velocidad Ultra Turrax® T25. Las dos suspensiones se mezclaron y la mezcla se pulverizó sobre las tabletas en una bandeja de recubrimiento Vector, utilizando los parámetros siguientes:

Temperatura del aire de entrada	55°C a 60°C
Temperatura del aire de salida	40°C a 45°C
Porcentaje de pulverización	5 a 8 g/minuto
Presión de pulverización	30 psi
Velocidad de la bandeja	16 rpm

Este recubrimiento no está curado, debido a que no se utiliza ningún horno tras la aplicación del recubrimiento.

Estas tabletas se sometieron a ensayo para la disolución en un aparato estándar de tipo 1 de la Farmacopea Estadounidense. Como medio de disolución se utilizó una solución al 2% de laurilsulfato sódico en tampón dihidrogenofosfato de potasio 0,01 M, pH 6,8. Se registró la cantidad de carbamazepina disuelta frente al tiempo mediante la utilización de un espectrofotómetro Hewlett Packard HP8452A. Se proporciona la curva en la figura 1. Puede observarse que la composición proporciona una liberación efectiva de carbamazepina durante aproximadamente 12 horas.

Para los ensayos clínicos, esta formulación se sometió a ensayo frente al mismo Tegretol® XR, producto de referencia de Novartis® en un estudio cruzado a dos vías con 6 voluntarios sanos. Para obtener una evaluación de la eficiencia del recubrimiento, las tabletas de la formulación anteriormente indicada también se sometieron a ensayo frente a tabletas de la misma composición excepto en que el recubrimiento funcional se sustituyó por un recubrimiento clásico (cosmético) con la composición siguiente:

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Opadry®	15,00
Agua purificada	80,00

Opadry® comprende HPMC, HPC, dióxido de titanio y PEG; se encuentra disponible de Coloron.

Se registraron los parámetros farmacocinéticos clásicos Cmax y AUC, en los que:

- Cmax es la concentración máxima en plasma alcanzada durante el estudio; y
- AUC es el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo

Los resultados presentados en la tabla son proporciones de parámetros entre los productos de ensayo y de referencia. El producto de referencia era Tegretol®. La Tabla 1 proporciona los resultados para la tableta clásica, mientras que la Tabla 2 proporciona los resultados para la tableta de la invención.

TABLA 1

	Cmax _{ref} /Cmax-X _{ensayo}	AUC _{ref} /AUC _{ensayo}
Condiciones de ayuno	1,01	0,99
Condiciones de alimentación	1,48	1,26

TABLA 2

	Cmax _{ref} /Cmax-X _{ensayo}	AUC _{ref} /AUC _{ensayo}
Condiciones de ayuno	1,03	1,06
Condiciones de alimentación	1,07	1,03

A partir de las tablas anteriores, resulta evidente que la tableta clásica presenta un marcado efecto de los alimentos, mientras que la tableta de la invención se encuentra libre de cualquier efecto de los alimentos.

Ejemplo 2

Verapamil

De manera similar al ejemplo anterior, se preparó la formulación siguiente.

Núcleo

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
HCl de Verapamil	240,00
Avicel PH 101	25,00
Plasdone K30®	20,00
HPMC, 15.000 cPs	35,00
HPMC, 100 cPs	20,00
Dióxido de silicio	1,50
Estearato de magnesio	3,50

HPMC es hidroxipropilmetilcelulosa

Recubrimiento

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Eudragit® L30D55	7,50
Syloid® 244FP	3,00
PEG 1450	1,50

Ejemplo 3

Oxibutinina

De manera similar al ejemplo anterior, se preparó la formulación siguiente:

Núcleo

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
HCl de oxibutinina	15,00
Avicel PH 101	24,50
Plasdone K30®	10,00
Polyox WSR	180,00
Dióxido de silicio	3,00
Estearilfumarato sódico	6,00
Vitamina E	2,00

ES 2 273 790 T3

Recubrimiento

Ingrediente	Cantidad por unidad de dosificación (mg)
Eudragit® L30D55	5,55
Sílice ahumado	2,20
PEG 1450	1,10
Citrato de trietilo	0,55

Sílice ahumado es dióxido de silicio hidrofílico disponible de Grace Chemicals

El citrato de trietilo es un plastificador.

Se determinó el perfil de disolución (el medio era 750 ml de tampón fosfato, pH 6,8, cesta a 100 rpm). Los resultados fueron los siguientes:

Tiempo (h)	% disuelto
1	11
2	20
4	38
6	54
8	70
10	83
12	99

REIVINDICACIONES

1. Composición de liberación sostenida, que comprende:
 - 5 (a) un núcleo que comprende un ingrediente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en carbamazepina, verapamil, nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, oxibutinina, doxazocina, venlafaxina, captopril, enalapril y fenofibrato; y
 - (b) un recubrimiento funcional que comprende, basado en el peso del recubrimiento, entre 30% y 80% de un polímero gastrorresistente y entre 10% y 40% de un dióxido de silicio hidrofílico.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el polímero gastrorresistente se selecciona de entre el grupo que consiste en ácidos poli(meta)acrílicos no curados, celulosa y alquilcelulosa-ftalatos.
- 15 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el recubrimiento funcional comprende además polietilenglicol, presente en una cantidad comprendida entre 5% y 30% en peso, basado en el peso total del recubrimiento funcional.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el recubrimiento funcional representa entre 0,5% y 6% en peso del peso del núcleo.
- 20 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el núcleo comprende entre 20% y 80% de ingrediente activo.
- 25 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el núcleo comprende gránulos comprimidos.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un recubrimiento intermedio.
- 30 8. Composición según la reivindicación 7, en la que el recubrimiento intermedio comprende hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que proporciona una liberación efectiva del ingrediente activo durante un periodo de por lo menos 8 horas.
- 35 10. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, que comprende la etapa de recubrir un núcleo que comprende un ingrediente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en carbamazepina, verapamil, nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, oxibutinina, doxazocina, venlafaxina, captopril, enalapril y fenofibrato, con un recubrimiento funcional, que comprende, basado en el peso del recubrimiento, entre 30% y 80% de un polímero gastrorresistente y entre 10% y 40% de un dióxido de silicio hidrofílico.
- 40 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la composición es tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 45 12. Utilización de un recubrimiento funcional, en la preparación de una composición de liberación sostenida, comprendiendo el recubrimiento funcional, basado en el peso del recubrimiento, entre 30% y 80% de un polímero gastrorresistente y entre 10% y 40% de un dióxido de silicio hidrofílico para recubrir un núcleo que comprende un ingrediente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en carbamazepinas, verapamil, nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, oxibutinina, doxazocina, venlafaxina, captopril, enalapril y fenofibrato.
- 50 13. Utilización según la reivindicación 12, en la que el polímero gastrorresistente se selecciona de entre el grupo que consiste en ácidos poli(meta)acrílicos no curados, celulosa y alquilcelulosa-ftalatos.
- 55 14. Utilización según la reivindicación 12 ó 13, en la que el recubrimiento funcional comprende además polietilenglicol, presente en una cantidad comprendida entre 5% y 30% en peso, basado en el peso total del recubrimiento funcional.
15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que el recubrimiento funcional representa entre 0,5% y 6% en peso del peso del núcleo.
- 60 16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que el núcleo comprende entre 20% y 80% de ingrediente activo.
- 65 17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en la que el núcleo comprende gránulos comprimidos.

18. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en la que la composición comprende además un recubrimiento intermedio.

5 19. Utilización según la reivindicación 18, en la que el recubrimiento intermedio comprende hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

10 20. Utilización de un recubrimiento funcional en la preparación de una composición de liberación sostenida, comprendiendo el recubrimiento funcional, basado en el peso del recubrimiento, entre 30% y 80% de un polímero gastroresistente que comprende ácidos poli(meta)acrílicos no curados y entre 10% y 40% de un dióxido de silicio hidrofílico, para recubrir un núcleo que comprende un ingrediente activo seleccionado de entre el grupo que consiste en carbamazepina, verapamil, nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, oxibutinina, doxazocina, venlafaxina, captopril, enalapril y fenofibrato.

15 21. Utilización según la reivindicación 20, en la que el recubrimiento funcional comprende además polietilenglicol, presente en una cantidad comprendida entre 5% y 30% en peso, basado en el peso total del recubrimiento funcional.

20 22. Utilización de un recubrimiento funcional en la preparación de una composición de liberación sostenida, comprendiendo el recubrimiento funcional, basado en el peso del recubrimiento, entre 30% y 80% de un polímero gastroresistente que comprende ácidos poli(meta)acrílicos no curados, entre 10% y 40% de un dióxido de silicio hidrofílico y entre 5% y 30% en peso de polietilenglicol, para recubrir un núcleo que comprende oxibutinina.

23. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, en la que la composición proporciona una liberación efectiva del ingrediente activo durante un periodo de por lo menos 8 horas.

25

30

35

40

45

50

55

60

65



(11)

EP 1 157 690 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
28.11.2001 Bulletin 2001/48

(51) Int Cl.7: A61K 9/28

(21) Application number: 01401247.0

(22) Date of filing: 15.05.2001

(84) Designated Contracting States: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE TR Designated Extension States: AL LT LV MK RO SI (30) Priority: 26.05.2000 US 579878	(71) Applicant: Pharma Pass LLC Irvine, CA 92718 (US) (72) Inventor: Seth, Pawan Irvine, California 92612 (US) (74) Representative: Cabinet Hirsch 34, Rue de Bassano 75008 Paris (FR)
--	---

(54)

Sustained release pharmaceutical composition

(57) The invention provides a sustained release composition free of food effect comprising:

(c) a core comprising an active ingredient except carbamazepine and verapamil; and
(d) a functional coating comprising, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer and from 10 to 40% of a hydrophilic silicon dioxide.

The invention also provides a method for alleviating food effect in a pharmaceutical composition.

EP 1 157 690 A1

Description**BACKGROUND OF THE INVENTION**

5 [0001] Food effect is a well-known phenomenon that can adversely affect the pharmacokinetics of drug distribution in the body. As a result, many drugs have to be taken either in fasted or fed conditions to achieve the optimum effect. Well known examples include carbamazepine tablets (to be taken with meals), captopril tablets (to be taken one hour before meals), or azithromycin tablets (to be taken 2 hours after meal), while some other drugs remain unaffected by food, as amoxicillin for example.

10 [0002] For this reason, FDA recommends to test bioequivalency of drug products either under fasted or fed conditions, depending on the drug. Moreover, in the latter case the meal itself is standardized.

[0003] Little formulation work has been conducted to date in order to overcome this food effect disadvantage.

[0004] US-P-5529791 describes an extended release formulation of diltiazem pellets coated with either cellulosic or synthetic polymers, and absence of food effect is reported. However, no link is explained between the composition of the product and the absence of food effect.

15 [0005] Benziger et al., J.Pharm.Sci., 85,4, pp.407-410 (1996) compared the bioavailability of oxycodone formulated as an immediate release aqueous solution or as extended release tablets, under fasted or fed conditions and found a significant difference in availability of the solution while no difference could be observed with the extended release tablets. These authors related the absence of food effect to the use of extended release tablets rather than to any specific formulation parameter.

20 [0006] US-P-5879714 a drug and a water insoluble polymer are mixed into a molten carrier, preferably water-soluble. The only example provided in this patent consists in melting PEG 8000 at 120°C and dispersing nifedipine, stearic acid and Eudragit RSPO in it. After cooling, the solidified mixture is ground into granules. Heat sensitivity of many drugs seems to be a major concern when considering applying the process thereto. Absence of food effect is not disclosed but it is indicated that hydrophilic matrix systems are said to be more likely to induce food effect than the disclosed formulation.

25 [0007] US-P-5580578 provides controlled release formulation having a coating consisting essentially in methacrylic copolymers, said coating having been oven cured. Examples disclose compositions comprising a core comprising the active ingredient (e.g. hydromorphone hydrochloride), an intermediate layer comprising hydroxypropylmethylcellulose and the cured overcoat based on Eudragit. After oven curing, drug products tested clinically were found to be exempt of food effect (this was however not justified by formulation parameters). The coating is comprised of sustained release acrylic copolymers of the type Eudragit RS (comprising optionally Eudragit RL).

[0008] None of the above documents teaches or suggests the present invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

35 [0009] The invention relates to a novel sustained release pharmaceutical composition that is free or devoid of food effect and to a method for alleviating the food effect in the drug release.

[0010] The invention thus provides a sustained release composition free of food effect comprising:

- 40 (a) a core comprising an active ingredient; and
(b) a functional coating comprising, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer and from 10 to 40% of a hydrophilic silicon dioxide.

45 [0011] The instant invention also provides a process for alleviating food effect in a pharmaceutical composition, comprising the step of coating a core comprising an active ingredient with a functional coating comprising, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer and from 10 to 40% of a hydrophilic silicon dioxide.

DETAILED DESCRIPTION

50 [0012] The present invention consists in a coated tablet.

[0013] The core of said tablet comprises one or several pharmacologically active substances chosen among those of which absorption is known to be influenced by food intake. Examples of such drugs comprise carbamazepine, verapamil, nifedipine, felodipine, amlodipine, diltiazem, oxibutynin, doxazosin, venlafaxin, captopril, enalapril, fenofibrate, without being restricted to them.

55 [0014] The core usually comprises from 20 to 80% of active ingredient. It also generally comprises 10 to 80% by weight of a gelling agent, which can be chosen among hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, xanthan gum, carbomer, carrageen, polyethyleneglycol and polyethylene oxide. The core ad-

ditionally comprises classical excipients, like (microcrystalline) cellulose, lubricants, silicon dioxide, disintegrating agents, etc.

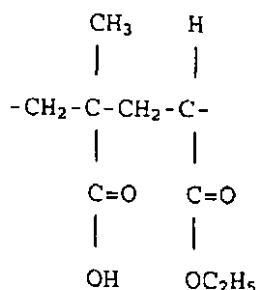
[0015] The core may be obtained by preparing a mixture of the starting compounds and direct compression. Alternatively, the gelling agent and the active ingredient are granulated together, and the resulting granules, optionally with other excipients, are compressed into a tablet.

[0016] Surprisingly, it has been discovered that the coating of the composition presents the unique feature of preventing the whole dosage form from being influenced by food intake.

[0017] This coating comprises a functional coating which comprises, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer and from 10 to 40% of a hydrophilic silicon dioxide.

[0018] The gastroresistant polymer withstands the acidic medium of the stomach and the duodenum, but will dissolve in the intestines, as soon as the pH reaches a predetermined level (e.g. above 5.5 or above 7). This gastroresistant polymer can be selected from the group consisting in (uncured) poly(meth)acrylic acid, cellulose and alkylcellulose-phthalates. Molecular weight can vary within broad limits as will recognize the skilled man. The term "uncured" is used to differentiate over US-P-5580578.

[0019] Preferably, it is of the type of Eudragit L30D55. One preferred polymer is an anionic copolymer on the basis of methacrylic acid and acrylic acid ethyl ester. The formula is as follows:



[0020] The ratio free carboxyl group to ester group is preferably about 1:1. The mean molecular weight is e.g. about 250,000.

[0021] Such a copolymer will easily dissolve at pH values above 5.5 with the forming of salts.

[0022] Hydrophilic silicon dioxide is a known hydrophilic anti-tacking agent, the definition of which is known to the skilled man and can be found in the literature.

[0023] The functional coating may further comprise polyethyleneglycol, present in an amount from 5 to 30% by weight, based on the total weight of the functional coating. Stearic acid, dibutyl sebacate, propylene glycol and/or triethyl citrate can be used in lieu of or in addition to polyethyleneglycol.

[0024] The functional coating usually represents from 0.5 to 6% by weight of the core weight.

[0025] The composition may further comprise an intermediate coating.

[0026] This coating which acts as a protecting layer comprises classical excipients, such as those recited above with respect to the core. For example, this intermediate coating comprises hydroxypropylmethylcellulose and polyethyleneglycol. This intermediate coating usually represents from 0.1 to 3% by weight of the core weight. In the case of a layer comprised of HPMC and PEG, the weight ratio HPMC:PEG is e.g. from 2 to 10.

[0027] The composition of the invention is a sustained release; preferably it provides an effective release of the active ingredient for a period of at least 8 hours, preferably at least 12 hours.

[0028] The invention is also concerned with a process for alleviating food effect in a pharmaceutical composition, comprising the step of coating a core comprising an active ingredient with the functional coating as defined above.

[0029] Thanks to the invention, it is now possible to avoid the food effect for virtually any drug. The invention makes it possible to operate with any drug, since the process does not involve any heating step, in contrast with the prior art.

[0030] Finally, the invention concerns a composition that is the precursor of the functional coating. Thus, the invention also provides an aqueous dispersion (suspension) of a gastroresistant polymer and of a hydrophilic silicon dioxide, present according to a weight ratio gastroresistant polymer:hydrophilic silicon between 0.75:1 and 8:1.

[0031] The dispersion (suspension) typically has a solid content from 3 to 50% by weight, e.g. about 10%.

[0032] The suspension may further comprise polyethyleneglycol dissolved in it, in an amount up to 15% by weight.

PREFERRED EMBODIMENTS

[0033] One preferred embodiment is a tablet comprising:

- (a) a core comprising carbamazepine;
- (b) a first layer comprising HPMC and polyethyleneglycol; and
- (c) a second layer comprising a methacrylic copolymer, hydrophilic silicon dioxide and polyethyleneglycol.

EXAMPLES

[0034] The following examples illustrate the invention without limiting it.

Example 1. Carbamazepine.

[0035] The following core formulation was prepared

Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Carbamazepine	400.00
Aerosil 200®	3.00
Avicel PH 302®	100.00
Plasdone K90®	8.00
Denatured alcohol	290.00
Methocel K 100 LV®	125.00
Sodium stearyl fumarate	17.00

[0036] Carbamazepine and Methocel® are mixed to Avicel and 50% of the amount of Aerosil 200® passed through a 0.5mm mesh size sieving screen. Plasdone® is dissolved in ethanol. The powder mixture is put into a mixer and wet with the solution. The resulting agglomerates are passed through a sieving screen of 0.062" (Co Mill®) . Granules are dried to constant weight in an oven at 45°C (loss on drying with infrared balance = 1.5%). Dry granules are mixed to sodium stearyl fumarate and Aerosil 200® in drum mixer (Turbula® T2C). The resulting mixture is pressed into tablets of 657 mg and about 150 N hardness, using a Manesty Betapress® tableting machine fitted with 12 mm diameter punches.

[0037] These tablet cores were then coated with an intermediate coating of the following composition:

Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Pharmacoat 603®	5.50
Polyethyleneglycol 1450	1.00
Purified water	50.00

[0038] Pharmacoat 603® is HPMC, available from Shin-Etsu chemicals. Pharmacoat 603 and PEG 1450 are dissolved in water and the solution is sprayed onto the tablet cores in a Vector coating pan, using the following spraying parameters:

Inlet Air Temperature	55 - 60C
Outlet Air Temperature	40 - 45C
Spray Rate	5 - 8g/minute
Spray Pressure	30 psi
Pan Speed	16 rpm

[0039] These coated tablets were then coated a second time with a functional coating of the following composition:

Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Eudragit® L30D55	13.30 (Solid*)
Syloid® 244FP	4.00
Polyethyleneglycol 8000	2.70
Purified water	80.00

Eudragit® L30D55 is methacrylic copolymer available from Rohm.
Syloid® 244FP is hydrophilic silicon dioxide available from Grace Chemicals.
*the 13.3 value refers to the weight of the solid (rather than the weight of the dispersion).

[0040] PEG 8000 is dissolved in 45% of amount of purified water. This solution is added to Eudragit suspension and stirred with paddle stirrer for 45 minutes. Syloid® 244FP is suspended in the remaining part of water and the suspension is homogenized with a high-speed homogenizer Ultra Turrax® T25. The two suspensions are mixed and the mixture is sprayed onto the tablets in a Vector coating pan, using the following parameters:

Inlet Air Temperature	55 - 60C
Outlet Air Temperature	40 - 45C
Spray Rate	5 - 8g/minute
Spray Pressure	30 psi
Pan Speed	16 rpm

[0041] This coating is uncured, since no oven is used once the coating has been applied.

[0042] These tablets are tested for dissolution in standard apparatus type 1 of United States Pharmacopoeia. A 2% solution of sodium laurylsulfate in 0.01M potassium dihydrogenophosphate pH 6.8 buffer is used as dissolution medium. The amount of carbamazepine dissolved is recorded vs. time by using a Hewlett Packard HP8452A spectrophotometer. The curve is given in figure 1. It can be seen that the composition provides an effective release of carbamazepine during about 12 hours.

[0043] For the clinical trials, this formulation was tested against the same Tegretol® XR, reference product from Novartis® in a two way cross study performed on 6 healthy volunteers. To get an evaluation of the efficiency of the coating, tablets of the above formulation were also tested against tablets of the same composition except that the functional coating was replaced by a classical (cosmetic) coating of the following composition:

Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Opadry®	15.00
Purified water	80.00

[0044] Opadry® comprises HPMC, HPC, titanium dioxide and PEG; it is available from Coloron.

[0045] Classical pharmacokinetics parameters Cmax and AUC were recorded, where:

- Cmax is the maximal plasma concentration reached during the study; and
- AUC is the area under the plasmatic concentration vs. time curve.

[0046] Results presented in table are ratios of parameters between test and reference products. Reference product is Tegretol®. Table 1 gives the results for the classical tablet while table 2 gives the results for the tablet of the invention.

Table 1

	Cmax _{ref} /Cmax _{test}	AUC _{ref} /AUC _{test}
Fasted conditions	1.01	0.99
Fed conditions	1.48	1.26

Table 2

	$C_{max_{ref}}/C_{max_{test}}$	AUC_{ref}/AUC_{test}
Fasted conditions	1.03	1.06
Fed conditions	1.07	1.03

[0047] From the above tables, it is clear that the classical tablet has a marked food effect while the tablet of the invention are free of any food effect.

Example 2. Verapamil.

[0048] In a manner similar as above, the following formulation was prepared.

Core:	
Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Verapamil HCl	240.00
Avicel PH 101	25.00
Plasdone K30®	20.00
HPMC 15,000 cPs	35.00
HPMC 100 cPs	20.00
Silicon dioxide	1.50
Magnesium stearate	3.50

[0049] HPMC is hydroxypropylmethylcellulose.

Coating:	
Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Eudragit® L30D55	7.50
Syloid® 244FP	3.00
PEG 1450	1.50

Example 3. Oxibutynin.

[0050] In a manner similar as above, the following formulation was prepared.

Core:	
Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Oxibutynin HCl	15.00
Avicel PH 101	24.50
Plasdone K30®	10.00
Polyox WSR	180.00
Silicon dioxide	3.00
Sodium stearyl fumarate	6.00
Vitamin E	2.00

Coating:	
Ingredient	Amount per dosage unit (mg)
Eudragit® L30D55	5.55
Fumed silica	2.20
PEG 1450	1.10
Triethyl citrate	0.55

[0051] Fumed silica is hydrophilic silicon dioxide available from Grace Chemicals.

[0052] Triethyl citrate is a plasticizer.

[0053] The dissolution profile has been determined (medium is 750 ml phosphate buffer pH=6.8, basket 100 rpm). The results are the following:

Time (hr)	% dissolved
1	11
2	20
4	38
6	54
8	70
10	83
12	99

Claims

1. A sustained release composition free of food effect comprising:
 - (a) a core comprising an active ingredient except carbamazepine and verapamil; and
 - (b) a functional coating comprising, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer and from 10 to 40% of a hydrophilic silicon dioxide.
2. The composition according to claim 1, in which the gastroresistant polymer is selected from the group consisting in uncured poly(meth)acrylic acids, cellulose and alkylcellulose-phthalates.
3. The composition according to claim 1 or 2, in which the functional coating further comprises polyethyleneglycol, present in an amount from 5 to 30% by weight, based on the total weight of the functional coating.
4. The composition according to any one of claims 1 to 3, in which the functional coating represents from 0.5 to 6% by weight of the core weight.
5. The composition according to any one of claims 1 to 4, in which the core comprises from 20 to 80% of active ingredient.
6. The composition according to any one of claims 1 to 5, in which the active ingredient is selected from the group consisting in nifedipine, felodipine, amlodipine, diltiazem, oxibutynin, doxazocin, venlafaxin, captopril, enalapril and fenofibrate.
7. The composition according to any one of claims 1 to 6, in which the core is comprised of granules compressed together.
8. The composition according to any one of claims 1 to 7, which further comprises an intermediate coating.

9. The composition according to claim 8, in which the intermediate coating comprises hydroxypropylmethylcellulose and polyethyleneglycol.

10. A sustained release composition free of food effect comprising:

- (a) a core comprising an active ingredient except carbamazepine and verapamil; and
- (b) a functional coating comprising, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer comprised of uncured poly(meth)acrylic acids and from 10 to 40% of a hydrophilic silicon dioxide.

11. The composition according to claim 10, in which the functional coating further comprises polyethyleneglycol, present in an amount from 5 to 30% by weight, based on the total weight of the functional coating.

12. The composition according to claim 10 or 11, in which the active ingredient is selected from the group consisting in nifedipine, felodipine, amlodipine, diltiazem, oxibutynin, doxazocin, venlafaxin, captopril, enalapril and fenofibrate.

13. A sustained release composition free of food effect comprising:

- (a) a core comprising oxibutynin; and
- (b) a functional coating comprising, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer comprised of uncured poly(meth)acrylic acids, from 10 to 40% of a hydrophilic silicon dioxide and from 5 to 30% by weight of polyethyleneglycol.

14. The composition according to any one of claims 1 to 13, providing effective release of the active ingredient for a period of at least 8 hours.

15. A process for alleviating food effect in a pharmaceutical composition, comprising the step of coating a core comprising an active ingredient except carbamazepine and verapamil with a functional coating comprising, based on the weight of the coating, from 30 to 80% of a gastroresistant polymer and from 10 to 40% of an hydrophilic silicon dioxide.

16. The process of claim 15, in which the composition is as defined in any one of claims 1 to 14.



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 01 40 1247

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.C1.7)
X	EP 0 192 321 A (BEECHAM GROUP) 27 August 1986 (1986-08-27) * claims 1,5,6,10 * * page 2, line 23 - line 35 * * page 5, line 22 - line 35 * * page 10 - page 11; example 2 *	1-5,7, 10,11, 13-16	A61K9/28
A	WO 98 35681 A (NOVARTIS) 20 August 1998 (1998-08-20) * claim 2 * * page 8, paragraph 4 - page 9, paragraph 1 *	1-16	
A	US 5 202 159 A (LI J. CHEN, ET AL.) 13 April 1993 (1993-04-13) * claim 1 * * column 4; table 1 *	1-16	
The present search report has been drawn up for all claims			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int.C1.7)
			A61K
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
THE HAGUE		6 September 2001	Ventura Amat, A
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS			
X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application I : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

EP FORM 150 (3-92) (PVC01)

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 01 40 1247

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

06-09-2001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 192321 A	27-08-1986	AU 5245586 A	24-07-1986
		DK 24986 A	20-07-1986
		GR 860123 A	19-05-1986
		JP 61172829 A	04-08-1986
		NZ 214853 A	12-02-1988
		PT 81867 A,B	01-02-1986
		ZA 8600355 A	26-11-1986
WO 9835681 A	20-08-1998	AU 6622298 A	08-09-1998
		BR 9807368 A	14-03-2000
		CN 1247471 T	15-03-2000
		CZ 9902879 A	17-11-1999
		EP 0966287 A	29-12-1999
		HU 0000886 A	28-09-2000
		JP 2000511935 T	12-09-2000
		NO 993919 A	13-08-1999
		PL 334959 A	27-03-2000
		SK 109899 A	13-03-2000
		TR 9901804 T	21-09-1999
		ZA 9801205 A	14-08-1998
US 5202159 A	13-04-1993	JP 4230625 A	19-08-1992

EPO FORM P0419

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82