Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-122667

54. **TÍTULO** TABLETA DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE CLORHIDRATO DE BUPROPION.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61 K 9/22

71. **SOLICITANTE** BIOVAIL LABORATORIOS INTERNACIONAL S.R.L

DOMICILIO BARBADOS.

74. **APODERADO** ADELINA RODRIGUEZ DE ALEMAN.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** DICIEMBRE 7/05

202094
202168

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122667 00000000 Folios: 303
Fecha (AMD): 2005-12-02 16:27:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-03-2006

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo II.

2) SOLICITANTE (71)	**Nombre: BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL** **Dirección: Chelston Park, Building 2, Ground Floor, Collymore Rock, St.Michael. BARBADOS** **Nacionalidad o domicilio: BARBADOS** **Lugar de constitución: BARBADOS**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☐ **NIT:** ☐ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **Cual** _____ **NÚMERO** _____
	Teléfono: **Fax:** **E. Mail:**	
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☒ **NIT:** ☐ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **NÚMERO:** 41.654.882 **TP:** 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	**Nombre: 1.OBEREGGER, Werner. 2.ERADIRI, Okpo. 3. ZHOU, Fang. 4. MAES, Paul.** **Dirección: 1. 6653 Harlow Road Mississauga, Ontario L5N 4T4, CANADA. 2. 43616 Winthrop Court Ashburn, VA 20147 USA. 3. 5337 Sammie Kay Lane Centreville, VA 20120 USA. 4.266 Spadina Road, Toronto, Ontario M5R 2V1 CANADA** **Nacionalidad o Domicilio: 1. CANADA 2. ESTADOS UNIDOS 3. ESTADOS UNIDOS 4.CANADA.**	

5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US 2003/024700 Fecha; Agosto 8, 2003

Publicación Internacional No. WO 2005/016318 A1 Fecha: Febrero 24, 2005

6)Título (54) TABLETA DE LIBERACION MODIFICADA DE CLORHIDRATO DE BUPROPION

7) Clasificación Internacional: A61K9/22

8) PRIORIDAD	**33) País de Origen**	**(32) Fecha**	**(31) Número de Solicitud**
SI ☐ **NO** ☒			

9) Comprobante de pago N°. 05-91.301 Fecha: Noviembre 29, 2005

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

P308.
2.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122667 00000000 Folios: 303
Fecha (AMD): 2005-12-02 16:27:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 91,301
FECHA : NOVIEMBRE 29 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42212697	29/11/2005	6,780,000.00

***** 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	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- [x] Poderes, si fuera el caso
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar 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 12 x 12 y 6 x 6 cm
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros:
  1. Documento en que consta la fusión entre Biovail Holdings Ltd. con Biovail Laboratories Inc.
  2. Documento en el que consta la cesión de todos los activos de Biovail Laboratories Inc. a Biovail Laboratories Internacional SRL.

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

Clarke, Modet & C°

COLOMBIA

Carrera 11 nº 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813-Fax: (57 1) 6350824-Email:clarkemodet@clarkemodet.com.co

4

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)
Arlene Fong

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
Biovail Laboratories International SRL

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Barbados, West Indies

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
Chelston Park, Building 2, Ground Floor, Collymore Rock,
St. Michael, Barbados, W.I.
por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos: PCT/US2003/0247000 - Modified Release Tablet Of Bupropion Hydrochloride

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los dias de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Arlene Fong

legal representative(s) of
Biovail Laboratories International SRL

an organization existing under the laws of Barbaods, West Indies

and in present execution of its business activity, domiciled at
Chelston Park, Building 2, Ground Floor, Collymore Rock,
St. Michael, Barbados, W.I.
do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following: PCT/US2003/0247000 - Modified Release Tablet Of Bupropion Hydrochloride

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at BRIDGETOWN, BARBADOS

on this 18th day of OCTOBER of 2005

Firma / signature

ARLENE FONG
MANAGER & SECRETARY

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo
comtar que esta copia coincide
documento original presentado
su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLIEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

5

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los días del mes de de ,
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Arlene Fong
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado Barbaodos, West Indies firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Controller, Manager & Secretary de la persona jurídica Biovail Laboratories International SRL
4. La citada persona jurídica con sede en Chelston Park. Building 2, Ground Floor. Collymore Roack. St. Micahel. Barbados, W.I. está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de de ,
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado en _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This day of
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Arlene Fong
(name of the person who signs the power of attorney)
of legal age and domiciled in Barbados, West Indies set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Controller of the juridical person Biovail Laboratories International SRL. Manager & Secretary
4. The mentioned juridical person with place of business in Chelston Park. Building 2, Ground Floor. Collymore Roack. St. Micahel. Barbados, W.I.
is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public
GODFREY W. HINDS.

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this day of
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

GODFREY W. HINDS
DEPUTY REGISTRAR AND AS SUCH
A NOTARY PUBLIC IN
AND FOR BARBADOS

NOTARIA 36 - BOGOTA D.C.
Como Notario 36 de este Circuito hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLCIEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

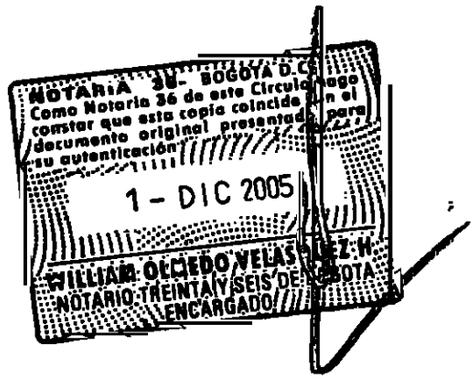
C.I. $5.00 BARBADOS

CERTIFICATE

The undersigned, being a Notary Public, in the Province of Ontario, Canada, be and does hereby certify that I have reviewed the original Dissolution Agreement dated January 28, 2005 between Biovail Laboratories (2005) Inc. and Biovail Laboratories International SRL and do hereby certify that the attached document is a CERTIFIED TRUE COPY OF THE Dissolution Agreement dated January 28, 2005 between Biovail Laboratories (2005) Inc. and Biovail Laboratories International SRL.

DATED at Mississauga this 24th day of October, 2005.

Ted Alfred Chan
Notary Public



7

DISSOLUTION AGREEMENT

THIS AGREEMENT is made January 18, 2005

BETWEEN

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC, a corporation existing under the laws of Barbados with its registered office at Building No 2 Chelston Park Collymore Rock St Michael Barbados (the "Transferor")

and

BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL duly licensed as an International Society with Restricted Liability under the laws of Barbados with its registered office at Building No 2 Chelston Park Collymore Rock St Michael Barbados (the "Transferee")

RECITALS

A The Transferee is the legal and beneficial owner of all the issued and outstanding shares of the capital of the Transferor

B The Transferee as sole shareholder of the Transferor, has authorized the voluntary dissolution of the Transferor under the Companies Act Cap 308 of the laws of Barbados (the "Act") and the distribution of all of the Transferor's property to the Transferee on the winding up of the Transferor

THEREFORE, the parties agree as follows

1 Effective as at the close of business on the date of this Agreement the Transferor grants assigns transfers conveys and sets over to the Transferee, as part of the winding up of the Transferor and the distribution thereon of its property to the Transferee all of the right title and interest of the Transferor in and to all of its property assets and business both real and personal movable and immovable wherever situate including without limiting the generality of the foregoing all cash on hand and in the bank accounts receivable refunds rebates contracts and goodwill including, in particular the goodwill of the name and all rights of whatsoever nature and kind to which the Transferor is entitled

2 The Transferee expressly assumes and undertakes to pay and discharge and to indemnify and save harmless the Transferor in respect of all of the remaining liabilities and obligations of the Transferor (if any) but to the extent only of the amount received by the Transferee on the winding up and distribution provided for herein and in accordance with any limitations in the Act

3 This Agreement shall not constitute an assignment or attempted assignment of any contract to which the Transferor is a party which is not assignable without the consent or approval of any third party and such consent or approval has not been obtained. Such

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLLEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

contracts shall be held in trust fo the Transferee and performed by the Transferee in the name of the Transferor and all benefits derived thereunder shall be for the account of the Transferee The Transferee shall indemnify and save harmless the Transferor from and against all liabilities of every nature and kind arising out of or in any way connected with the performance by the Transferee in the name of the Transferor of any such contract not assigned to the Transferee

4 The Transferee shall indemnify and save harmless the directors and officers of the Transferor from any and all liabilities of the Transferor including income taxes for which the directors and officers of the Transferor may become personally liable by virtue of this Agreement and the distribution of the property of the Transferor to the Transferee resulting from this Agreement

5 (a) The Transferor constitutes and appoints the Transferee and any director or officer of the Transferee its successors and assigns the true and lawful attorney of the Transferor for and in the name of or otherwise on behalf of the Transferor with full power of substitution to do and execute all acts deeds matters and things whatsoever necessary for the assignment transfer and conveyance of any interest in the property asset and business both real and personal, movable and immovable, wherever situate of the Transferor to the Transferee its successors and assigns

(b) The power of attorney set forth above is granted by the Transferor to the Transferee in contemplation of the dissolution of the Transferor and such power of attorney being coupled with an interest shall not be evoked by the certificate of dissolution being issued by the Registry of Corporate Affairs or be otherwise revoked

6 The Transferor and the Transferee shall with reasonable diligence do all such things and provide all such reasonable assurances as may be required to consummate the transactions contemplated by this Agreement and each party shall provide such further documents or instruments required by the other party as may be reasonably necessary or desirable to effect the purpose of this Agreement and carry out its provisions

7 (a) Time is of the essence in the performance of the respective obligations of the Parties hereto

(b) This Agreement is a contract made under and shall be governed by and construed in accordance with the laws of Barbados

(c) This Agreement shall enure to the benefit of and be binding upon the parties and their respective successors and assigns

NOTARIA 36 BOGOTÁ D.C.
Como Notaria 36 de est Circulo hace constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLEDO VELASQUEZ H
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

IN WITNESS OF WHICH the parties have executed this Agreement on the date first written above

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC

Arlene L. Fong
Director

BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL

Arlene L. Fong
Manager

1 DIC 2005

WILLIAM OLIEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTAY SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

TOR_H:\D112-338\1

CERTIFICATE

The undersigned, being a Notary Public, in the Province of Ontario, Canada, be and does hereby certify that I have reviewed the original Certificate of Dissolution of Biovail Laboratories (2005) Inc. dated January 28, 2005 and do hereby certify that the attached document is a CERTIFIED TRUE COPY OF THE Certificate of Dissolution of Biovail Laboratories (2005) Inc. dated January 28, 2005.

DATED at Mississauga this 24th day of October, 2005.

Ted Alfred Chan
Notary Public



FORM 24

COMPANY NO 24914

COMPANIES ACT OF BARBADOS

CERTIFICATE OF DISSOLUTION

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC

Name of Company

I hereby certify that the Articles of the above-mentioned company was dissolved under the Companies Act pursuant to:

[✓] Section 363, 364 or 366 as set out in the attached Articles of Dissolution

Section 371

[ ] Section 372 or 373 in accordance with the attached court order

Registrar of Companies

January 28th, 2005

Date of Dissolution

CERTIFIED TRUE COPY
APR 04 2005
DBeckles
DEPUTY REGISTRAR
CORPORATE AFFAIRS AND
INTELLECTUAL PROPERTY

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Cl culo hago
constar que esta cop a coincide con el
de un nto o iginal presentado por
su autent acion
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

12 Form 23

COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Section 363 to 370)

ARTICLES OF DISSOLUTION

1 Name of Company

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC

Company Number 24914

2 The Company

has not issued any shares ☐

has no property and no liabilities ☒

has voluntarily resolved to liquidate and dissolve ☐

3 Documents and records of the company shall be kept for six years from date of dissolution by

Name	**Arlene L Fong**
Address	No 2 South Point View Enterprise Christ Church Barbados
Occupation	Business Executive

Date	Signature	Title
January 28 2005	**Arlene L. Fong**	**Director**

For Ministry use only

Company Number 24914 Filed

BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo certifico que la copia que antecede es igual a su original que me fue presentada para autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

DRAWN AND PREPARED BY

Liza A Harridyal-Sodha
Attorney at Law
The Savannah Business Centre
Suite 130 Hastings
Christ Church Barbados

COMPANIES ACT CAP 308

DECLARATION

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC

I ARLENE L FONG Business Executive of No 2 South Point View Enterprise Christ Church Barbados a director of BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC (the Company) hereby DECLARE to the best of my knowledge and belief that

1 the Company has ceased to transact business

2 the Shareholder of the Company has duly passed a Special Resolution authorising the dissolution of the Company pursuant to Section 364 of the Companies Act and

3 the Company has transferred all of its remaining assets and/or liabilities as of the date hereof to the sole Shareholder of the Company in accordance with the Dissolution Agreement dated January 28th 2005

DECLARED by the said)
Arlene L. Fong in Barbados)
This 28th day of January 2005)

Arlene L. Fong

Before me

Justice of the Peace

Dated this 28th day of January 2005

Arlene L Fong
Director

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Cto. le hago constar que esta copia es el fiel y exacto documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC.

CERTIFIED SPECIAL RESOLUTION OF THE SHAREHOLDER

DISSOLUTION OF THE COMPANY

WHEREAS

1 It is intended that the Company discontinue its activities in Barbados and accordingly that the Company be dissolved in accordance with the provisions of the Companies Act Cap 308 of the laws of Barbados (the "Companies Act") and

2 It is intended that the Company transfer all of its assets and liabilities (if any) to its Shareholder pursuant to the Dissolution Agreement dated January 28th 2005 (the "Dissolution Agreement")

BE IT RESOLVED THAT

1 The Company be dissolved in accordance with the provisions of Section 364 of the Companies Act.

2 The properties assets and liabilities (if any) of the Company be transferred to the Shareholder pursuant to the Dissolution Agreement

3 The Board of Directors of the Company is hereby authorised to revoke this Special Resolution without approval of the Shareholder of the Company at any time before it is acted upon

4 Arlene L Fong of Building No 2 Chelston Park Collymore Rock St Michael Barbados be authorised to retain the records of the Company in accordance with the requirements of Section 383 (1) of the Companies Act.

I, ARLENE L FONG, do hereby certify that I am a Director of BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC, a company organized and existing under the laws of Barbados and that the above is a true and correct copy of a special resolution of the Shareholders of the Company duly adopted in accordance with the laws of Barbados on the 28th day of January 2005 and that such resolution is now in full force and effect

Dated this 28th day of January 2005

Arlene L Fong
Director

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original que aparece adjunto a presente folio
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTAIY SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

CERTIFICATE

The undersigned, being a Notary Public, in the Province of Ontario, Canada, be and does hereby certify that I have reviewed the original Certificate of Amalgamation of Biovail Laboratories (2005) Inc. dated January 28, 2005 and do hereby certify that the attached document is a CERTIFIED TRUE COPY OF THE Certificate of Amalgamation of Biovail Laboratories (2005) Inc. dated January 28, 2005.

DATED at Mississauga this 24th day of October, 2005.

Ted Alfred Chan
Notary Public

NOTARIA 36 - BOGOTA D.C.
Como Notario 36 de este Circulo doy
constar que esta copia coincide con el
documento original presentado para
su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLIEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

16

CERTIFIED TO BE A TRUE COPY
LIZA HARRIDYAL-SODHA
ATTORNEY-AT-LAW

FORM 16

COMPANY NO 24914

COMPANIES ACT OF BARBADOS

CERTIFICATE OF AMALGAMATION

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC
Name of Company

I hereby certify that the above-mentioned Company resulted from the amalgamation of the companies as set out in the attached Articles of Amalgamation

Registrar of Companies

January 27th 2005
Date of Amalgamation

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circuito hago constar que esta copia coincide con el documento original que me fue presentada para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Form 33

17

COMPANIES ACT OF BARBADOS

REQUEST FOR NAME SEARCH AND NAME RESERVATION

1 Name Address and telephone number of person making request

Liza A. Harridyal Sodha
The Savannah Business Centre
Suite 130 Hastings
Christ Church, Barbados

Telephone Number **246 228 9888**

2 Proposed name or names in order of preference

(a) **BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC**
(b)
(c)

3 Main types of business the company carries on or proposes to carry on

(a) **International Business Company under the provisions of the International Business**
(b) **Companies Act, 1991 24 – Pharmaceutical sales and distribution under Section 6 International Trade & Commerce**

4 Derivation of name **Subsidiary Company**

5 First name available to be reserved Yes ☒ No ☐

6 Name is for **Amalgamation**

7 If for a change of name state present name of company **N/A**

8 If for an amalgamation state names of amalgamating companies

BIOVAIL LABORATORIES INCORPORATED
BIOVAIL HOLDINGS LTD

For Ministry use only

Name reserved until (specify date)
1 ☐
2 ☐
3 ☐

For Director

See attached letter if name is not reserved

Date received
2005 01-27

Request received by

NOTARIA 38 BOGOTA D C
Como N ta la 38 de ta Ci c la hago
consta que esta copia coincide co
documento original p esentado p re
su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Form 15 18

COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Section 211)

ARTICLES OF AMALGAMATION

1 Name of Company

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC.

2 Company Number 24 914

3 The classes and any maximum number of shares that the Company is authorized to issue

The company shall be authorised to issue an unlimited number of Common shares

4 Restrictions if any on share transfers

No share in the capital of the Company shall be transferred without the approval of the directors of the Company or of a committee of such directors evidenced by resolution The directors may in their absolute discretion and without assigning any reasons therefor, decline to register any transfer of any share

5 Number (or minimum and maximum number) of Directors

There shall be a minimum of two (2) and a maximum of ten (10) directors

6 Restrictions if any on business the company may carry on

The Company shall not engage in any business other than international business as defined in the International Business Companies Act, 1991 24

7 Other provisions if any

The Company shall not either directly or through other persons offer to the public, for subscription or purchase any shares or debentures of the Company

8

Name of amalgamating Companies	Company Number
1 **BIOVAIL LABORATORIES INCORPORATED**	**23491**
2 **BIOVAIL HOLDINGS LTD**	**6840**

9

Date	Signature		Title	
January 27 2005		Arlene L. Fong		Director

For Ministry use only
Company Number 24914

Filed 2005 01 27

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notario 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original que he tenido a la vista
1 - DIC 2005
WILLIAM OCHOA VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Form 4

COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Section 169(1) and (2))

NOTICE OF ADDRESS
OR
NOTICE OF CHANGE OF ADDRESS OF REGISTERED OFFICE

1 Name of Company

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC

2 Company Number 24917

3 Address of Registered Office

Building No 2 Chelston Park
Collymore Rock
St. Michael
Barbados

4 Mailing Address

Building No 2 Chelston Park
Collymore Rock
St. Michael
Barbados

5 If change of address, give previous address of Registered Office

N/A

6

Date	Signature	Title
January 27, 2005	**Arlene L. Fong**	**Director**

For Ministry use only

Company Number 24917 Filed 2005 01 27

NOTARIA 36 BOGOTA D C
Como Notaria 36 de ste Circulo hago constar que e ta copia ala de on el doc mento o iginal p sentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OVIEDO VELASQUEZ H
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Sections 66 & 74)

NOTICE OF DIRECTORS
OR
NOTICE OF CHANGE OF DIRECTORS

1 Name of Company
BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC.

2 Company Number 24914

3 Notice is given that on the 27th day of January 2005 the following person(s) was / were appointed director(s)

Name	Residential Address	Occupation
Eugene N Melnyk	**Beach House Crane, St. Philip Barbados**	**Business Executive**
Arlene L Fong	**2 South Point View, Enterprise, Atlantic Shores Christ Church, Barbados**	**Business Executive**
Paul W Haddy	**826 Graeme Hall Park, Christ Church, Barbados**	**Business Executive**

4 Notice is given that on the, day of the following person(s) ceased to hold office as director(s)

Name	Residential Address
N/A	

5 The directors of the company as of this date are

Name	Residential Address	Occupation
Eugene N Melnyk	**Beach House Crane, St. Philip Barbados**	**Business Executive**
Arlene L Fong	**2 South Point View Enterprise Atlantic Shores, Christ Church, Barbados**	**Business Executive**
Paul W Haddy	**826 Graeme Hall Park, Christ Church, Barbados**	**Business Executive**

6 Date: **January 27, 2005** Signature: **Arlene L Fong** Title: **Director**

For Ministry use only

Company Number 24,914 Filed 2005 01 27

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para autenticación
- DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Sections 211)

ARTICLES OF AMALGAMATION

Name of Company	Company No
BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC	24917

EXHIBIT C

RESOLVED as a Special Resolution of **BIOVAIL HOLDINGS LTD ("BHL")**

1 Pursuant to section 208 of the Companies Act, that BHL amalgamate with Biovail Laboratories Incorporated (BLI)

2 That the terms of the Amalgamation Agreement and the amalgamation of BHL and BLI in accordance with the terms thereof be approved ratified and confirmed

3 That the Articles of Amalgamation in the form annexed hereto be filed with the Registrar of Corporate Affairs, Barbados as the Articles of Amalgamation of the Amalgamated Company (as defined in the Amalgamation Agreement) and specifically the following terms thereof be approved

(a) the name of the Amalgamated Company shall be Biovail Laboratories (2005) Inc

(b) the authorisation for the Amalgamated Company to issue an unlimited number of Common Shares

(c) the inclusion of the stated restrictions on transfer on he shares of the Amalgamated Company

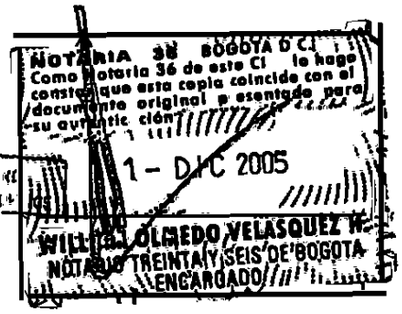
(d) the provision for a minimum of two (2) and a maximum of ten (10) directors of the Amalgamated Company

(e) the restrictions on business activity of the Amalgamated Company to ensure compliance with the regulatory requirements applicable to international business companies and

(f) the restrictions on a public distribution of the securities of the Amalgamated Company

(each of the Amalgamation Agreement, the Articles of Amalgamation and all other documents to effect the amalgamation of BHL and BLI together with (i) any and all revisions or amendments thereto and all substitutions and replacements therefor on the terms and conditions therein provided and (ii) all further documents as contemplated in the above resolutions, including without limitation a special resolution of the shareholder of each of BLI and BHL, to approve the Amalgamation, referred to collectively as the "Amalgamation Documents")

4 That any one officer or director of BHL is authorized and directed on behalf of BHL to deliver Articles of Amalgamation, in duplicate in the prescribed form to the appropriate authorities under the Companies Act and to sign and execute all Amalgamation Documents and do all things necessary in connection with the foregoing



COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Sections 211)

ARTICLES OF AMALGAMATION

Name of Company — Company No. 24917

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC

I **Arlene L Fong,** do hereby certify that I am a Director of **BIOVAIL HOLDINGS LTD** an international business company incorporated and existing under the Laws of Barbados and that he above is a true and correct copy of the Special Resolution duly adopted by Biovail Holdings Ltd in accordance with the Laws of Barbados on 27th day of January 2005 and that such resolution is now in full force and effect

Dated this 27th day of January 2005

Name Arlene L Fong
Title Director

NOTARIA 36 BOGOTA D C
Como Nota ia 36 de el Circulo Bogo ta que esta copia coincide con el documento original pres ntado para su tenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ R
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Sections 211)

ARTICLES OF AMALGAMATION

Name of Company | Company No. 24917

BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC

EXHIBIT B

RESOLVED as a Special Resolution of BIOVAIL LABORATORIES INCORPORATED ("BLI")

1 - Pursuant to section 208 of the Companies Act, that BLI amalgamate with Biovail Holdings Ltd ("BHL")

2 That the terms of the Amalgamation Agreement, and the amalgamation of BLI and BHL in accordance with the terms thereof be approved ratified and confirmed

3 That the Articles of Amalgamation in the form annexed hereto be filed with the Registrar of Corporate Affairs Barbados as the Articles of Amalgamation of the Amalgamated Company (as defined in the Amalgamation Agreement) and specifically the following terms thereof be approved

(a) the name of the Amalgamated Company shall be Biovail Laboratories (2005) Inc

(b) the authorization for the Amalgamated Company to issue an unlimited number of Common Shares

(c) the inclusion of the stated restrictions on transfer on the shares of the Amalgamated Company

(d) the provision for a minimum of two (2) and a maximum of ten (10) directors of the Amalgamated Company

(e) the restrictions on business activity of the Amalgamated Company to ensure compliance with the regulatory requirements applicable to international business companies and

(f) the restrictions on a public distribution of the securities of the Amalgamated Company

(each of the Amalgamation Agreement, the Articles of Amalgamation and all other documents to effect the amalgamation of BLI and BHL together with (i) any and all revisions or amendments thereto and all substitutions and replacements therefor on the terms and conditions herein provided, and (ii) all further documents as contemplated in the above resolutions, including without limitation a special resolution of the shareholder of each of BLI and BHL, to approve the Amalgamation referred to collectively as the "Amalgamation Documents")

4 That any one officer or director of BLI is authorized and directed on behalf of BLI to deliver Articles of Amalgamation in duplicate in the prescribed form to the appropriate authorities under the Companies Act and to sign and execute all Amalgamation Documents and do all things necessary in connection with the foregoing.

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

COMPANIES ACT OF BARBADOS

(Sections 211)

ARTICLES OF AMALGAMATION

Name of Company	Company No
BIOVAIL LABORATORIES (2005) INC	24917

I Arlene L Fong, do hereby certify that I am a Director of BIOVAIL LABORATORIES INCORPORATED an international business company incorporated and existing under th Laws of Barbados and that the above is a true and correct copy of the Special Resolution duly adopted by Biovail Laboratories Incorporated in accordance with th Laws of Barbados on 27th day of January 2005 and that such resolution is now in full force and effect

Dated thus 27th day of January 2005

Name Arlene L Fong
Title Director

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que a la copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

THE COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Section 211(2))

STATUTORY DECLARATION OF THE DIRECTOR

OF

BIOVAIL LABORATORIES INCORPORATED
AND
BIOVAIL HOLDINGS LTD

I ARLENE L FONG Business Executive of No 2 South Point View Enterprise Christ Church Barbados MAKE OATH AND SAY as follows

1 That I am a Director of each of Biovail Laboratories Incorporated (BLI) and Biovail Holdings Ltd (BHL)

2 That BLI has agreed to amalgamate with BHL in accordance with section 206 of the Companies Act, Cap 308 of the laws of Barbados and in accordance with the terms of the amalgamation agreement dated the 27th day of January 2005 (the "Amalgamation Agreement") filed herewith and annexed as Exhibit A and that the facts stated therein are true and correct to the best of my knowledge information and belief

3 That the Amalgamation Agreement was adopted by each of BLI and BHL the execution thereof being duly authorised by special resolution of the sole shareholder of each of BLI and BHL certified copies of which are filed herewith and annexed as Exhibits B and C respectively

4 That I have reviewed the financial statements for each of BLI and BHL prepared for the period ending December 31st 2004 and on the basis thereof to the best of my knowledge information and belief the balance sheet represents the assets and liabilities of each of BLI and BHL as at the date thereon and provides reasonable grounds for believing that

(a) each of BLI and BHL are able to pay its liabilities as they become due and

(b) no creditor of BLI and BHL will be prejudiced by the amalgamation

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notario 36 de este Circ lo hago constar que esta copia coin id contal documento original pra entad para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

THE COMPANIES ACT OF BARBADOS
(Section 211(2))

STATUTORY DECLARATION OF DIRECTOR

OF

BIOVAIL LABORATORIES INCORPORATED
AND
BIOVAIL HOLDINGS LTD

---

5 That I have reviewed the pro forma financial statements for BLI and BHL (the Amalgamated Companies") annexed to the Amalgamation Agreement, and on the basis thereof to the best of my knowledge information and belief the balance sheet represents the consolidation of the assets and liabilities of each of BLI and BHL and provides reasonable grounds for believing that

(a) the Amalgamated Companies will be able to pay its liabilities as they become due and

(b) the realisable value of the assets of the Amalgamated Companies will not be less than the aggregate of its liabilities and stated capital of all classes.

SWORN TO by the said)
ARLENE L. FONG at)
Bridgetown Barbados this 27th)
day of January 2005)

Arlene L Fong

Before me

Justice of the Peace
R.A. GIBBS
Justice Of The Peace
In and of the

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

CERTIFICATE

The undersigned, being a Notary Public, in the Province of Ontario, Canada, be and does hereby certify that I have reviewed the original Assignment document relating to MODIFIED-RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE described in the application for Letters Patent in PCT International Patent Application filed on August 8, 2003 and allotted Serial No. PCT/US03/24700 and do hereby certify that the attached document is a CERTIFIED TRUE COPY of said Assignment.

DATED at Mississauga this 24th day of October, 2005.

Ted Alfred Chan
Notary Public

NOTARIA 36 - BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo
consta que esta copia coincide c
documento original presentado
su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQU
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BO
ENCARGADO

PATENT APPLICATION/WORLDWIDE

ASSIGNMENT

In consideration of the sum of one dollar and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is acknowledged, we, the undersigned, whose names and full post addresses are set out below:

Name of Inventor(s)	Address(es)
Werner OBEREGGER	**6653 Harlow Road Mississauga Ontario L5N 4T4 Canada**
Okpo ERADIRI	**43616 Winthrop Court Ashburn Virginia 20147 USA**
Fang ZHOU	**5337 Sammie Kay Lane Centreville Virginia 20120 USA**
Paul MAES	**266 Spadina Road Toronto Ontario M5R 2V1 Canada**

do hereby sell, assign and transfer unto BIOVAIL LABORATORIES INC, hereinafter called the Assignee, whose full post office address is Chelston park, Building 1, Ground Floor, Collymore Rock, St. Michael, Barbados, West Indies, and to the Assignee's successors, assigns, nominees or other legal representatives, our entire right, title, interest, property and benefit for Canada, the United States of America and all other countries, in and to our invention relating to **MODIFIED-RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE** as fully set forth and described in the application(s) for Letters Patent in:

PCT International Patent Application, filed on August 8, 2003, and allotted Serial No. PCT/US03/24700

together with our entire right, title, interest, property and benefit for Canada, the United States of America and all other countries, in and to the aforementioned application and foreign applications corresponding thereto and any Letters Patent [illegible] invention from such applications, including all divisions, continuations, continuations-in-part, re-examinations, reissues and extensions, and any rights of priority resulting from [illegible]

1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTAIY SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

filing of the above-identified application under international conventions, treaties or otherwise, the same to be held and enjoyed as fully and exclusively as they would have been by us had this sale, assignment and transfer not been made;

We hereby authorize any official whose duty it is to grant patents, to grant any Letters Patent for the invention to the Assignee, and to its successors, assigns, nominees or other legal representatives;

We hereby covenant and agree, for ourselves and for our heirs, executors and administrators, to do all such things and to execute and deliver without further consideration such further assurances, applications, instruments, assignments and other documents as may reasonably be required by the Assignee to obtain Letters Patent in Canada, the United States of America and all other countries, for the invention, and vest or secure the same in the Assignee;

In witness whereof, we have hereunto signed our names on the day and year set forth below.

Signed at Mississauga, in the Province of Ontario, Canada this 17 day of November, 2003

Werner OBERREGER

ACKNOWLEDGEMENT

Province of Ontario)
Canada)

On this 17th day of November, 2003, personally appeared before me the above named Werner Oberreger, to me personally known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed same, as his free act and deed, and for the purposes set forth, on the day and year aforesaid. 11/17/03

NAME:
A Notary Public in and for the
Province of Ontario

NOTARIA 36 - BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

Biovail Technologies Ltd.
3701 Concorde Pkwy

Signed at Chantilly, in the State of Virginia, USA this 7th day of Nov, 2003.

Okpo ERADIRI

ACKNOWLEDGEMENT

On this 7th day of Nov., 2003, personally appeared before me the above named Okpo Eradiri, to me personally known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed same, as his free act and deed, and for the purposes set forth, on the day and year aforesaid.

NAME: Wendy Montgomery My Commission Expires February 28, 2005

Biovail Technologies Ltd.
3701 Concorde Pkwy

Signed at Chantilly, in the State of Virginia, USA this 7th day of Nov., 2003.

Fang Zhou

ACKNOWLEDGEMENT

On this 7th day of Nov., 2003, personally appeared before me the above named Fang Zhou, to me personally known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed same, as his free act and deed, and for the purposes set forth, on the day and year aforesaid.

NOTARIA 36 - BOGOTA D.C.
Como Notaria 36 de este Circulo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLIEDO VELASQUEZ
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

NAME: Wendy Montgomery My Commission Expires February 28, 2005

Signed at Mississauga, in the Province of Ontario, Canada this 5 day of April, 2004

Paul MAES

ACKNOWLEDGEMENT

Province of Ontario)
Canada)

On this 5 day of April, 2004, personally appeared before me the above named Paul MAES, to me personally known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed same, as his free act and deed, and for the purposes set forth, on the day and year aforesaid.

NAME: MARIE THOMPSON
A Notary Public in and for the
Province of Ontario

NOTARIA 36 BOGOTA D.C.
Como Notaría 36 de este Círculo hago constar que esta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación
1 - DIC 2005
WILLIAM OLMEDO VELASQUEZ H.
NOTARIO TREINTA Y SEIS DE BOGOTA
ENCARGADO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 February 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/016318 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 9/22, 9/32, 9/36

(21) International Application Number: PCT/US2003/024700

(22) International Filing Date: 8 August 2003 (08.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: BIOVAIL LABORATORIES INC. [BB/BB]; Chelston Park, Building 1, Ground Floor, Collymore Rock, St. Michael (BB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: OBEREGGER, Werner [CA/CA]; 6653 Harlow Road, Mississauga, Ontario L5N 4T4 (CA). ERADIRI, Okpo [CA/US]; 43616 Winthrop Court, Ashburn, VA 20147 (US). ZHOU, Fang [CA/US]; 5337 Sammie Kay Lane, Centreville, VA 20120 (US). MAES, Paul [BE/CA]; 266 Spadina Road, Toronto, ONtario M5R 2V1 (CA).

(74) Agent: ELAMRANI, Samir; Crowell & Moring, LLP, Intellectual Property Group, P.O. Box 14300, Washington, DC 20044-4300 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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.

WO 2005/016318 A1

(54) Title: MODIFIED-RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: A modified-release tablet of bupropion hydrochloride comprising (i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride, a binder, a lubricant; and (ii) a control releasing coat surrounding said core; and (iii) a moisture barrier surrounding said control releasing coat, wherein the modified-release tablet is bioequivalent to Wellbutrin© or Zyban®/Wellbutrin®SR tablets.

MODIFIED-RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to a modified-release tablet of pharmaceutically acceptable salts of bupropion, preferably bupropion hydrochloride.

BACKGROUND

[0002] Bupropion is an antidepressant chemically unrelated to tricyclics, tetracyclics, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs), or other known antidepressant agents. The drug resembles a psycho stimulant in terms of its neurochemical and behavioral profiles in vivo, but it does not reliably produce stimulant-like effects in humans at clinically prescribed doses. Its structure closely resembles that of diethylpropion and it is related to phenylethylamines. It is designated as (±)-1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-propanone hydrochloride and by its generic name amfebutamone hydrochloride. Bupropion hydrochloride is commercially available as an immediate release form (Wellbutrin®) and a sustained release form (Wellbutrin® SR and Zyban®). Both Wellbutrin® SR and Zyban® are chemically and pharmaceutically identical.

[0003] The neurochemical mechanism of the antidepressant effect of bupropion is not well known. Bupropion does not inhibit monoamine oxidase. Bupropion affects chemicals within the brain that nerves use to send messages to each other. These chemical messengers are called neurotransmitters. The neurotransmitters that are released by nerves are taken up again by the nerves that release them for reuse (This is referred to as reuptake). Many experts believe that depression is caused by an imbalance among the amounts of neurotransmitters that are released. It is believed that bupropion works by inhibiting the reuptake of the neurotransmitters dopamine, serotonin, and norepinephrine, an action which results in more dopamine, serotonin, and norepinephrine made available to transmit messages to other nerves. Accordingly, bupropion is unique in that its major effect is on dopamine, an effect, which is not shared by the SSRIs (e.g. paroxetine (Paxil®), fluoxetine (Prozac®), sertraline (Zoloft®)) or the tricyclic antidepressants or TCAs (e.g. amitriptyline (Elavil®), imipramine (Tofranil®), desipramine (Norpramin®)).

[0004] Wellbutrin® and Wellbutrin® SR are used for the management of depression. Zyban® has been approved as an aid to patients wanting to quit smoking. Wellbutrin®, the immediate release formulation of bupropion, is dosed three times a day, preferably with 6 or more hours in between doses. For patients requiring more that 300 mg bupropion a day, each dose should not exceed 150 mg. This requires administration of the tablets at least 4 times a day with at least 4 hours in between doses. The immediate release formulation results in more than a 75% release of the bupropion into the dissolution media in about 45 minutes, and one of the major side effects of bupropion has been the incidence of seizures, which in part appears to be strongly associated with the immediate release of the bupropion into the system. Accordingly, sustained release products were developed to avoid the incidence of seizures. The sustained release products are dosed twice daily.

[0005] In general, patient compliance is a problem with medications that require a multiple dosing regimen and is especially problematic with depressed individuals. While sustained release formulations have simplified the dosing regimen and increased patient compliance, there is still room for further simplifying the dosing regimen and further improving patient adherence to the dosing regimen. The development of an approved stable once daily modified-release bupropion formulation would be an advance in the art.

[0006] Sustained release tablet forms of bupropion have been described in the prior art. U.S. Pat. No. 4,687,660 discloses a tablet formed of a core and a coating, where the core comprises bupropion hydrochloride together with excipient(s) and optionally an osmotic enhancing agent and where the coating comprises a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer (such as cellulose acetate), a pore-forming agent (such as impalpable lactose and sodium carbonate), and optionally a so-called water-permeability enhancing agent (such as polyethylene glycol) and again optionally a plasticizer.

[0007] U.S. Pat. Nos. 5,358,970 and 5,427,798 describe a sustained release formulation of bupropion hydrochloride based on matrix technology. The term matrix refers to a tablet where the drug is embedded in an excipient that makes a non-disintegrating core called a matrix. Drug diffusion occurs through this core. As bupropion hydrochloride is unstable, the product described in the above two patents requires a

stabilizer to achieve sufficient stability. This stabilizer is an acidic compound, preferably cysteine hydrochloride. The major disadvantage of matrix systems is that they generally display a first order release profile. That is, initially drug particles located at the surface of the tablet will be dissolved and drug released rapidly. Thereafter, drug particles at successively increasing distances from the surface of the tablet will be dissolved and released by diffusion in the pores to the exterior of the tablet. Thus, the diffusion distance of the drug will increase as the release process proceeds. It is normally preferred that a zero order or near zero order release profile is obtained rather than a first order release profile. Zero order release system provides a constant rate of drug release over a defined period of time. It is used primarily for drugs with short half-lives so that constant blood levels of the active drug compounds can be maintained with fewer doses.

[0008] US Patent No. 6,589,553 and International Publication No. WO 02/062299 purportedly describes a once daily capsule formulation with two populations of coated pellets, each of which release bupropion hydrochloride at a different pH. One population of pellets is coated to release the drug at a pH corresponding to about 4.8 and lower. The release of the drug from this population of pellets is expected to occur in the upper GI tract. The other population of pellets is coated to release the drug at a pH of 7 and above. The release of bupropion from this population is expected to occur in the lower GI tract. In one example shown, the relative bioavailability of bupropion to Zyban® was only 40% in terms of C_{max} ratio and only 80% in terms of $AUC_{0\text{-}inf}$ ratio. In another example shown, the relative bioavailability of bupropion to Zyban® was only 48% and 59% in terms of C_{max} and $AUC_{0\text{-}inf}$. The references further describe the introduction of a third population of uncoated active pellets, which purportedly result in a further modification and improvement of the bupropion release. Based on the mean plasma concentration-time profile shown in Figures 3 and 4 of these references it is not readily apparent that the introduction of the uncoated active pellets would result in a once daily bioequivalent formulation (reference product is Zyban®). Also, neither one of the two references present any drug stability data.

[0009] US Pat. No. 6,033,686 describes a controlled release tablet, free of stabilizer and free of pore forming agent comprising a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, a binder and a lubricant; and a coating comprising a water-insoluble,

water-permeable film forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer. The product resulting from the '686 patent is a twice daily product.

[0010] US Pat. Nos. 6,096,341 and 6,143,327 both relate to a delayed release formulation of bupropion hydrochloride. The '341 patent provides for a controlled release tablet, free of stabilizer and free of pore forming agent comprising a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, a binder and a lubricant; and a coating consisting essentially of a water-insoluble, water-permeable film forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer. The '327 patent provides for a controlled release tablet, free of stabilizer and free of pore forming agent comprising a core consisting essentially of bupropion hydrochloride, a binder and a lubricant; and a control-releasing coat consisting essentially of a water-insoluble, water-permeable film forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer and a second coat consisting essentially of a methacrylic polymer and a plasticizer. The formulation as described in the '327 patent does not however, conform to the FDA's guidelines for bioequivalency (see Example 8 herein).

[0011] There is currently no approved commercially available stable once daily bupropion dosage form. Accordingly, there is a need for a stable once daily bioequivalent formulation of bupropion or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DEFINITIONS

[0012] "Modified release dosage forms" are defined by the USP as those whose drug release characteristics of time course and/or location are chosen to accomplish therapeutic or convenience objectives not offered by conventional forms. An extended-release dosage form allows a twofold reduction in dosing frequency or increase in patient compliance or therapeutic performance. The USP considers that the terms controlled release, prolonged release and sustained release are interchangeable with extended release. Accordingly, the terms "modified-release", controlled-release", "prolonged-release", "extended-release", and "sustained-release" are used interchangeably herein.

[0013] The term "pharmaceutically acceptable salt of bupropion" includes salts that are physiologically tolerated by a patient. Such salts are typically prepared from inorganic acids or bases and/or organic acids or bases. Examples of such acids and bases

are well known to those of ordinary skill in the art. The invention in particular contemplates the use of bupropion hydrochloride, although the use of other pharmaceutically acceptable salts is within the scope of the invention. The term "effective amount" as used herein means a "pharmaceutically effective amount". A "pharmaceutically effective amount" is the amount or quantity of the pharmaceutically acceptable salt of bupropion, which is sufficient to elicit an appreciable biological response when administered to a patient. It will be appreciated that the precise therapeutic dose will depend on the age and condition of the patient and the nature of the condition to be treated and will be at the ultimate discretion of the attendant physician.

[0014] The term "moisture barrier" as used herein is one, which impedes or retards the absorption of moisture. It is known that bupropion hydrochloride is highly hygroscopic and, as such, is relatively unstable and susceptible to decomposition over time especially under high humidity conditions. The proportion of the components of the moisture barrier and the amount of the moisture barrier applied onto the control-releasing coat is such that the moisture barrier does not fall within the USP definition and requirement for and enteric coat. Preferably, the moisture barrier is comprised of an enteric and/or acrylic polymer, preferably an acrylic polymer, optionally a plasticizer, and a permeation enhancer. The permeation enhancer is a hydrophilic substance, which allows water to enter without physical disruption of the coating. The moisture barrier may additionally contain other conventional inert excipients, which may improve processing of the modified-release formulation described herein.

[0015] As used herein "total impurities" mean all degradation products resulting from the degradation of bupropion hydrochloride. The "degradation products" include those listed on page 281 of the 26th edition of the USP and any other degradation products that may appear as peaks on a chromatogram during the assay.

[0016] The modified-release tablets of the invention comprising are bioequivalent to Wellbutrin ® or Zyban®/Wellbutrin®SR tablets. The term "bioequivalent" means the absence of a significant difference in the rate and extent to which the active ingredient or active moiety in pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives becomes available at the site of drug action when administered at the same molar dose under similar conditions in an appropriately designed study. Where there is an intentional

difference in rate (e.g., in certain extended release dosage forms), certain pharmaceutical equivalents or alternatives may be considered bioequivalent if there is no significant difference in the extent to which the active ingredient or moiety from each product becomes available at the site of drug action. This applies only if the difference in the rate at which the active ingredient or moiety becomes available at the site of drug action is intentional and is reflected in the proposed labeling, is not essential to the attainment of effective body drug concentrations on chronic use, and is considered medically insignificant for the drug.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0017] The present invention relates to a modified-release tablet of a pharmaceutically acceptable salt of bupropion, preferably bupropion hydrochloride. The advantage of the modified-release tablets of the invention not afforded by the prior art commercially available Wellbutrin® or Zyban®/Wellbutrin® SR tablets is that the modified-release tablets allow for a once daily administration regimen, is bioequivalent to the commercially available prior art tablets and do not exhibit a food effect.

[0018] In accordance with one aspect of the present invention, there is provided a modified-release tablet, comprising (i) a core comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable salt of bupropion, a binder, a lubricant; and (ii) a control-releasing coat surrounding said core; and (iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat; and; wherein the modified-release tablet is bioequivalent and exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours, no more than about 20%, preferably about 2% to about 18%, more preferably about 4% to about 8%, and most preferably about 5% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 4 hours, about 15% to about 45%, preferably about 21% to about 37%, more preferably about 28% to about 34%, and most preferably about 32% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 8 hours, about 40% to about 90%, preferably about 60% to about 85%, more preferably about 68% to about 74%, and most preferably about 74% of the bupropion hydrochloride content is released and after about 16 hours no less than about 80%, preferably no less than about 93%, more preferably no less than about 96%, and

most preferably no less than about 99% of the bupropion hydrochloride content is released.

[0019] In one embodiment the moisture barrier does not function as an enteric coat as defined by a USP test, which requires for an enteric layer coated tablet, when placed in 0.1N HCl for one hour, that the total amount of drug released does not exceed 10% and not less than 75% of the drug is released at 45 minutes in pH 6.8 buffer.

[0020] In one embodiment of the present invention, the pharmaceutically acceptable salt of bupropion is present at least at about 94% by weight of the dry core weight. Preferably, the modified-release tablet of the present invention contains from about 50 mg to about 450 mg of bupropion hydrochloride. Most preferably, the tablets of the invention contain about 150 mg or 300 mg bupropion hydrochloride.

[0021] In another embodiment of the present invention, the amount of binder is present preferably from about 1% to about 6% and more preferably at about 3% by weight of the dry core weight. The binder is preferably polyvinyl alcohol.

[0022] In another embodiment of the present invention, the lubricant is present preferably from about 1% to about 6% and more preferably at about 3% by weight of the dry core weight. The lubricants useful for the tablets of the present invention may be selected from the group consisting of glyceryl behenate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils and any combination thereof. The preferred lubricant is glyceryl behenate.

[0023] In another embodiment of the present invention, the control-releasing coat consists essentially of a water-insoluble water-permeable film-forming polymer and the amount present may vary from about 35% to about 60% by weight of the control-releasing coat dry weight. Preferably, the amount of water-insoluble water-permeable film-forming polymer is present at about 50% by weight of the control-releasing coat dry weight for the 150 mg dose and at about 45% by weight of the control-releasing coat dry weight for the 300 mg dose. The water-insoluble water-permeable film forming polymers may be selected from the group consisting of cellulose ethers, cellulose esters, polyvinyl alcohol and any combination thereof. The preferred water-insoluble water-permeable film forming polymers are the ethyl celluloses and may be selected from the group consisting of ethyl cellulose grade PR 100, ethyl cellulose grade PR 20 and any

combination thereof. The preferred water-insoluble water-permeable film-forming polymer is ethyl cellulose grade PR 100.

[0024] In another embodiment of the present invention, the amount of plasticizer is present from about 6% to about 30% and more preferably at about 12% by weight of the control-releasing coat dry weight. The plasticizers useful for the tablets of the present invention may be selected from the group consisting of polyols, organic esters, oils/glycerides and any combination thereof. The preferred plasticizer is polyethylene glycol 1450.

[0025] In another embodiment of the present invention, the amount of water-soluble polymer present may vary from about 25% to about 50% by weight of the control-releasing coat dry weight. Preferably, the water-soluble polymer is present at about 43% by weight of the control-releasing coat. The water-soluble polymer may be selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose and any combination thereof. The preferred water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone.

[0026] In another embodiment of the present invention, the ratio of the water-insoluble water-permeable film-forming polymer:plasticizer:water-soluble polymer for the 150 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention may vary from about 3:1:4 to about 5:1:3 with the preferred ratio being 4:1:3.

[0027] In another embodiment of the present invention, the ratio of the water-insoluble water-permeable film-forming polymer:plasticizer:water-soluble polymer for the 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention may vary from about 7:2:6 to about 19:5:18 with the preferred ratio being 13:4:12.

[0028] In another embodiment of the present invention, the weight gained after coating the tablet core with the control-releasing coat may vary from 3% to about 30% off the weight of the dry tablet core. For the 150 mg dose of the modified-release tablet of the present invention, the weight gained may vary from about 13% to about 16% of the dry tablet core weight with the preferred weigh gain being about 15% of the weight of the dry tablet core. For the 300 mg dose modified-release tablet of the invention, the weight gained after application of the control-releasing coat may vary from about 8% to about 10% of the dry tablet core weight with a 9% weight gain being preferred.

[0029] In another embodiment off the present invention, the moisture barrier comprises an enteric and/or acrylic polymer, a plasticizer and a permeation enhancer and is present in a ratio of about 13:2:5. The enteric and/or acrylic polymer is preferably an acrylic polymer, which in turn is preferably a methacrylic acid copolymer available commercially as Eudragit® L 30 D-55. Although the amount of methacrylic acid copolymer present may vary from about 30% to about 90% by weight of the moisture barrier dry weight, it is preferable that the amount of the methacrylic acid copolymer is present at about 66% of the moisture barrier dry weight.

[0030] In another embodiment of the present invention, the plasticizer may be selected from the group consisting of polyols, organic esters, oils/glycerides and any combination thereof. The preferred plasticizer for use in the moisture barrier is a combination of a polyol and organic ester. The preferred polyol in the combination is polyethylene glycol 1450 with triethyl citrate being the preferred organic ester. The ratio of the organic ester to the polyol is preferably 1:2. It is preferable that the plasticizer be present from about 1% to about 30% and more preferably at about 10% by weight of the moisture barrier dry weight.

[0031] In another embodiment of the present invention, the permeation enhancer is a hydrophilic substance and may be selected from the group consisting of silicon dioxide, colloidal silicon, lactose, hydrophilic polymers, sodium chloride, aluminum oxide, colloidal aluminum oxide, silica, microcrystalline cellulose and any combination thereof. The permeation enhancer is preferably silicon dioxide and is present from about 20% to about 40% and more preferably at about 25% by weight of the moisture barrier dry weight.

[0032] In another embodiment of the present invention, the moisture barrier is applied such that the weight gained after application of the moisture barrier is no more than about 6% and preferably no more than about 2.5% of the tablet dry weight for both the 150 mg and 300 mg dose modified-release tablets of the invention.

[0033] In another embodiment of the present invention, the modified-release tablet of the invention provides for a stable bupropion hydrochloride formulation such that at least about 95% and preferably at least about 97.5% and even 98.5% or even 99% of the

bupropion hydrochloride remains stable after about 12 months storage at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

[0034] In another embodiment of the present invention, the modified-release tablet of the invention provides for a stable bupropion hydrochloride formulation such that at least about 95% and preferably at least about 97.5% and even 98.5% or even 99% of the bupropion hydrochloride remains stable after about 18 months storage at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH

[0035] In another embodiment of the present invention, the modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention are bioequivalent to either Wellbutrin® or Zyban®/Wellbutrin® SR tablets and do not exhibit a food effect.

[0036] In another aspect of the invention, the moisture barrier substantially impedes or retards the absorption of moisture into the tablet, thereby increasing the stability of the bupropion hydrochloride

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0037] The present invention will be further understood from the following detailed description with reference to the following drawings in which:

[0038] **FIG. 1A** is a graph illustrating the dissolution profile of a 150 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablets with three different release rates according to an embodiment of the invention.

[0039] **FIG. 1B** is a graph illustrating the dissolution profile of a 300 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablets with three different release rates according to an embodiment of the invention.

[0040] **FIG. 2A** is a graph illustrating the statistical analysis for Relative Response Factors (RRF) corrected total impurities content in the 150 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablets according to an embodiment of the invention stored at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH in HDPE bottles (7ct, 40cc and 30ct, 100cc).

[0041] **FIG. 2B** is a graph illustrating the statistical analysis for Relative Response Factors (RRF) corrected total impurities content in the 300 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablets according to an embodiment of the invention stored at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH in HDPE bottles (7ct, 40cc and 30ct, 100cc).

[0042] **FIG. 3A** is a graph illustrating the mean plasma bupropion concentrations of a dosage strength equivalency study after administration of 2 x 150 mg (q.d.) and 1 x 300 mg (q.d.) dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablets according to an embodiment of the invention.

[0043] **FIG. 3B** is a graph illustrating the mean plasma hydroxybupropion concentrations of a dosage strength equivalency study after administration of 2 x 150 mg (q.d.) and 1 x 300 mg (q.d.) dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablets according to an embodiment of the invention.

[0044] **FIG. 3C** is a graph illustrating the mean plasma bupropion threoamino alcohol concentrations of a dosage strength equivalency study after administration of 2 x 150 mg (q.d.) and 1 x 300 mg (q.d.) dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablets according to an embodiment of the invention.

[0045] **FIG. 3D** is a graph illustrating the mean plasma bupropion erythroamino alcohol concentrations of a dosage strength equivalency study after administration of 2 x 150 mg (q.d.) and 1 x 300 mg (q.d.) dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablets according to an embodiment of the invention.

[0046] **FIG. 4A** is a graph illustrating the effect of food on the mean plasma bupropion concentrations after a single dose administration of a 150 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention.

[0047] **FIG. 4B** is a graph comparing the mean plasma bupropion concentrations shown in Fig. 4A with the mean plasma bupropion concentrations after a single dose administration of the prior art 150 mg Zyban® tablet.

[0048] **FIG. 4C** is a graph comparing the mean plasma hydroxybupropion concentrations after a single dose administration of a 150 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention with the mean plasma hydroxybupropion concentrations after a single dose administration of the prior art 150 mg Zyban® tablet.

[0049] **FIG. 4D** is a graph comparing the mean plasma bupropion threoamino alcohol concentrations after a single dose administration of a 150 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention with

the mean plasma hydroxybupropion concentrations after a single dose administration of the prior art 150 mg Zyban® tablet.

[0050] **FIG. 4E** is a graph comparing the mean plasma bupropion erythroamino alcohol concentrations after a single dose administration of a 150 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention with the mean plasma hydroxybupropion concentrations after a single dose administration of the prior art 150 mg Zyban® tablet.

[0051] **FIG. 5A** is a graph comparing the effect of food on the mean plasma bupropion concentrations of a single dose once-daily 300 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention.

[0052] **FIG. 5B** is a graph comparing the effect of food on the mean plasma hydroxybupropion concentrations of a single dose once-daily 300 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention.

[0053] **FIG. 5C** is a graph comparing the effect of food on the mean plasma bupropion threoamino alcohol concentrations of a single dose once-daily 300 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention.

[0054] **FIG. 5D** is a graph comparing the effect of food on the mean plasma bupropion threoamino alcohol concentrations of a single dose once-daily 300 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention.

[0055] **FIG. 6A** is a graph illustrating the mean steady state blood plasma bupropion concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention when administered to a patient in the fasted state.

[0056] **FIG. 6B** is a graph comparing the mean steady state blood plasma bupropion concentrations shown in Fig. 5A with the mean steady state plasma bupropion concentrations after multiple dosing of the prior art Wellbutrin® tablet in the fasted state.

[0057] **FIG. 6C** is a graph comparing the mean steady state blood plasma hydroxybupropion concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-

release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention when administered to a patient in the fasted state with the mean steady state plasma hydroxybupropion concentrations after multiple dosing of the prior art Wellbutrin® tablet in the fasted state.

[0058] **FIG. 6D** is a graph comparing the mean steady state blood plasma bupropion threoamino alcohol concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention when administered to a patient in the fasted state with the mean steady state plasma bupropion threoamino alcohol concentrations after multiple dosing of the prior art Wellbutrin® tablet in the fasted state.

[0059] **FIG. 6E** is a graph comparing the mean steady state blood plasma bupropion erythroamino alcohol concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention when administered to a patient in the fasted state with the mean steady state plasma bupropion erythroamino alcohol concentrations after multiple dosing of the prior art Wellbutrin® tablet in the fasted state.

[0060] **FIG. 7A** is a graph illustrating the mean steady state blood plasma bupropion concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention under fasted conditions.

[0061] **FIG. 7B** is a graph comparing the mean steady state blood plasma bupropion concentrations shown in Fig 7A with the mean steady state blood plasma bupropion concentrations after multiple dosing of the prior art 150 mg (b.i.d.) Zyban® tablets under fasted conditions.

[0062] **FIG. 7C** is a graph comparing the mean steady state blood plasma hydroxybupropion concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention under fasted conditions with the mean steady state blood plasma hydroxybupropion concentrations after multiple dosing of the prior art 150 mg (b.i.d.) Zyban® tablets under fasted conditions.

[0063] FIG. 7D is a graph comparing the mean steady state blood plasma bupropion threoamino alcohol concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention under fasted conditions with the mean steady state blood plasma bupropion threoamino alcohol concentrations after multiple dosing of the prior art 150 mg (b.i.d.) Zyban® tablets under fasted conditions.

[0064] FIG. 7E is a graph comparing the mean steady state blood plasma bupropion erythroamino alcohol concentrations after multiple dosing of a once daily 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablet according to an embodiment of the invention under fasted conditions with the mean steady state blood plasma bupropion erythroamino alcohol concentrations after multiple dosing of the prior art 150 mg (b.i.d.) Zyban® tablets under fasted conditions.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0065] The invention described herein relates to a modified-release tablet having a core comprising a pharmaceutically acceptable salt of bupropion and conventional excipients, surrounded by a control-releasing coat, which controls the release of the pharmaceutically acceptable salt of bupropion, and a moisture barrier, which surrounds the control-releasing coat. The modified-release tablet of the invention is bioequivalent.

[0066] 1. The Core

[0067] The core of the modified-release tablet comprises an effective amount of a pharmaceutically acceptable slat of bupropion, a binder, and a lubricant and may contain other conventional inert excipients. The amount of the active drug present may vary in an amount from about 50% to about 90% by weight of the tablet dry weight, and preferably from about 70% to about 90% by weight of the tablet dry weight. The pharmaceutically acceptable salt of bupropion is preferably bupropion hydrochloride. The tablet comprises an amount of bupropion hydrochloride that can vary from about 50mg to about 450 mg. Preferably, the tablet comprises 150mg or 300mg of bupropion hydrochloride. For a 150mg dose tablet the bupropion hydrochloride is about 78% by weight of the tablet dry weight. For the 300 mg dose, the amount of bupropion hydrochloride is present at about 83% by weight of the tablet dry weight. For both the

150mg and 300mg dose bupropion hydrochloride modified-release tablets of the invention, the amount of bupropion hydrochloride is present at about 94% by weight of the dry core for each dose.

[0068] A binder (also sometimes called adhesive) is added to a drug-filler mixture to ensure that granules and tablets can be formed with the required mechanical strength. Binders can be added to the formulation in different ways: (1) as a dry powder, which is mixed with other ingredients before wet agglomeration, (2) as a solution, which is used as agglomeration liquid during wet agglomeration, and is referred to as a solution binder, and (3) as a dry powder, which is mixed with the other ingredients before compaction. In this form the binder is referred to as a dry binder. Solution binders are generally considered the most effective, and this is therefore the most common way of incorporating a binder into granules. The binder used herein is in the form of a solution binder. Non-limiting examples of binders useful for the core include water-soluble polymers such as modified starch, gelatin, polyvinylpyrrolidone, cellulose derivatives (such as for example hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and hydroxypropyl cellulose (HPC)) and polyvinyl alcohol. The amount of binder present may vary from about 0.5% to about 15% by weight of the tablet dry weight, preferably from about 1% to about 6% by weight of the tablet dry weight, and most preferably about 3% by weight of the tablet dry weight. For both the 150mg and 300mg dose tablets, the amount of binder may be present preferably from about 1% to about 6% by weight of each dry core weight and more preferably at about 3% by weight of each dry core weight. The preferred binder is polyvinyl alcohol.

[0069] Lubricants are added to pharmaceutical formulations to ensure that tablet formation and ejection can occur with low friction between the solid and the die wall. High friction during tabletting can cause a series of problems, including inadequate tablet quality (capping or even fragmentation of tablets during ejection, and vertical scratches on tablet edges) and may even stop production. Accordingly, lubricants are added to almost all tablet formulations including the bupropion hydrochloride tablet formulation described herein. Non-limiting examples of lubricants useful for the core include glyceryl behenate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils (such as hydrogenated cottonseed oil (Sterotex®), hydrogenated soybean oil (Sterotex ® HM) and hydrogenated

soybean oil & castor wax (Sterotex® K), stearyl alcohol, leucine and polyethylene glycol (MW 4000 and higher). The lubricant is preferably glyceryl behenate. The amount lubricant present may vary from about 1% to about 5% by weight of the tablet dry weight, preferably from about 2% to about 3% by weight of the tablet dry weight, and most preferably about 2.5% by weight of the tablet dry weight. For the 150mg and 300mg dose modified-release tablets of the invention the lubricant is present at about 2.5% by weight of the tablet dry weight and preferably from about 1% to about 6% by weight of the dry core weight and more preferably at about 3% by weight of the dry core weight for both dosages.

[0070] At this stage, the core formulation is an immediate release formulation resulting in 100% dissolution of the bupropion hydrochloride within 1 hour (data not shown). Ideally the core comprises only an effective pharmaceutical amount of pharmaceutically acceptable salt of bupropion, a binder, preferably polyvinyl alcohol, and a lubricant, preferably glyceryl behenate. However, if necessary, additional inert excipients consistent with the objects of the invention may be added to the core formulation. The additional inert excipients may be added to facilitate the preparation and/or improve patient acceptability of the final modified-release bupropion hydrochloride dosage form as described herein. The additional inert excipients are well known to the skilled artisan and can be found in the relevant literature, for example in the Handbook of Pharmaceutical Excipients. Non-limiting examples of such excipients include spray dried lactose, sorbitol, mannitol, and any cellulose derivative.

[0071] It is preferred that the granules to be compressed to form the core of the modified-release tablet of the invention described herein be manufactured by the wet granulation process. Essentially, wet granulation involves agitation of a powder (the active drug) by convention in the presence of a liquid (the solution binder) followed by drying. For forming the granules, which are to be eventually compressed into the tablet cores, the bupropion hydrochloride is first granulated, preferably with a solution binder, in a granulator, preferably but not necessarily a fluidized bed granulator such as for example a fluidized bed granulator manufactured by Glatt (Germany) or Aeromatic (Switzerland). The binder, preferably polyvinyl alcohol, is first dissolved or dispersed in a suitable solvent, preferably water. The solution binder is then top sprayed onto the drug

in a granulator, preferably a fluidized bed granulator. Alternatively, granulation can also be performed in a conventional or high shear mixer. If necessary, the additional inert excipients such as for example a filler can be mixed with the bupropion hydrochloride prior to the granulation step.

[0072] The granules formed are subsequently dried and then sieved prior to blending the granules with the lubricant. Preferably, the dried granules are sieved through a 1.4mm mesh screen. The sieved granules are then blended with the lubricant, and if necessary, any other additional inert excipients, which may improve processing of the modified-release tablets of the invention. Blending of the granules with the lubricant, and if necessary, any additional inert excipients, such as for example a glidant, may be performed in a V-blender or any other suitable blending apparatus. Glidants improve the flowability of the powder. This is especially important during tablet production at high production speeds and during direct compaction. However, because the requirement for adequate flow is high, a glidant is often also added to a granulation before tabletting. The blended granules are subsequently pressed into tablets and are hereinafter referred to as tablet cores. Tablet cores can be obtained by the use of standard techniques and equipment well known to the skilled artisan. Ideally, but not necessarily, the tablet cores are obtained by a rotary press (also referred to as a multi-station press) fitted with suitable punches.

[0073] 2. Tablet Coatings

[0074] The tablet cores are coated in two stages. The control-releasing coating is applied directly onto the surface of the tablet cores and functions to control the release of the pharmaceutically acceptable salt of bupropion. The moisture barrier is applied directly onto the surface of the control-releasing coat to impede or retard the absorption of moisture

[0075] 2.1 The Control-Releasing Coat

[0076] The control-releasing coat is a semi-permeable coat comprising a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer.

[0077] Non-limiting examples of water-insoluble, water-permeable film-forming polymers useful for the control-releasing coat include cellulose ethers, cellulose esters,

and polyvinyl alcohol. The preferred water-insoluble, water-permeable film forming polymers are the ethyl celluloses, and can be selected from the group consisting of ethyl cellulose grade PR100, ethyl cellulose grade PR20 and any combination thereof. Ethyl cellulose grade PR 100 is the preferred water-insoluble, water-permeable film forming polymer. The amount of the water-insoluble water-permeable film-forming polymer may vary from about 1% to about 8% by weight of the tablet dry weight and preferably from about 2% to about 6% by weight of the tablet dry weight. For the 150mg dose bupropion hydrochloride modified-release tablets of the invention, the amount of water-insoluble water permeable film-forming polymer may vary from about 3% to about 6% by weight of the tablet dry weight. Preferably, the amount of the water-insoluble water-permeable film-forming polymer is present at about 6.3% by weight of the tablet dry weight. With respect to the control-releasing coat itself, the amount of water-insoluble water-permeable film-forming polymer may vary from about 35% to about 60% and by weight of the control-releasing coat dry weight. Preferably, the amount of water-insoluble water-permeable polymer is present at about 50% by weight of the control-releasing coat dry weight. For the 300mg dose bupropion hydrochloride modified-release tablet of the invention, the amount of water-insoluble water-permeable film-forming polymer may vary from about 2% to about 5% by weight of the tablet dry weight. Preferably, the amount of water-insoluble water-permeable film forming polymer is present at about 3.6% by weight of the tablet dry weight. With respect to the control-releasing coat itself, the water-insoluble water-permeable film-forming polymer is present at about 45% by weight of the control-releasing coat dry weight.

[0078] Plasticizers are generally added to film coating formulations to modify the physical properties of the polymer to make it more usable. The amount and choice of the plasticizer contributes to the hardness of a tablet and may even affect its dissolution or disintegration characteristics, as well as its physical and chemical stability. One important property of plasticizers is their ability to make a coat elastic and pliable, thereby decreasing the coat's brittleness. Non-limiting examples of plasticizers useful for the control-releasing coat described herein include polyols, such as polyethylene glycol of various molecular weights, organic esters, such as diethyl phthalate or triethyl citrate, and oils/glycerides such as fractionated coconut oil or castor oil. The amount of

plasticizer for the control-releasing coat may vary in an amount from about 0.5% to about 2% by weight of the tablet dry weight. The preferred plasticizer is polyethylene glycol 1450. For the 150mg dose bupropion hydrochloride modified-release tablet of the invention, the amount of plasticizer present in the control-releasing coat may vary from about 1% to about 1.5% by weight of the tablet dry weight. Preferably, the amount of plasticizer is present at about 1.5% by weight of the tablet dry weight. For the 300mg dose bupropion hydrochloride modified-release tablet of the invention, the amount of plasticizer present may vary from about 0.5% to about 2% by weight of the tablet dry weight. For both the 150 mg and 300 mg dosage forms, the plasticizer is present preferably from about 6% to about 30% by weight of the control-releasing coat dry weight and more preferably at about 12% by weight of the control-releasing coat dry weight.

[0079] Non-limiting examples of water-soluble polymers useful for the control-releasing coat include polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl cellulose. The preferred water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone the amount of which may vary from about 1.5% to about 6% by weight of the tablet dry weight. With respect to the control-releasing coat itself, the amount of water-soluble polymer present may vary from about 25% to about 55% by weight of the control-releasing coat dry weight. For the 150mg dose of the bupropion hydrochloride modified-release tablet of the invention, the amount of water-soluble polymer present may vary from about 3% to about 5% by weight of the tablet dry weight or from about 25% to about 50% by weight of the control-releasing coat dry weight. For the 300mg dose of the bupropion hydrochloride modified-release tablet of the invention, the amount of water-soluble polymer present may vary from about 2% to about 5% of the tablet dry weight and about 43% of the control-releasing coat dry weight.

[0080] The ratio of water-insoluble water-permeable film forming polymer:plasticizer:water-soluble polymer for the 150mg dose of the modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention described herein may vary from about 3:1:4 to about 5:1:3. The preferred ratio is about 4:1:3. For the 300mg dose of the modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention described herein, the ratio of the water-insoluble water-impermeable film-forming polymer:plasticizer:water-

soluble polymer may vary from about 7:2:6 to about 19:5:18. The preferred ratio is about 13:4:12.

[0081] Generally, preparation and application of the control-releasing coat is as follows. The water-insoluble water-permeable film-forming polymer, preferably ethylcellulose, and the plasticizer, preferably polyethylene glycol 1450, are dissolved in an organic solvent such as a mixture of ethyl alcohol and isopropyl alcohol. The plasticizer, preferably polyvinyl pyrrolidone is next added until a homogenous mixture is achieved. The resulting control-releasing coat solution is then sprayed onto the tablet cores using a tablet coater, fluidized bed apparatus or any other suitable coating apparatus known in the art until the desired weight gain is achieved. The tablet cores coated with the control-releasing coat are subsequently dried before the moisture barrier is applied.

[0082] The skilled artisan will appreciate that controlling the permeability can control the release of the bupropion hydrochloride and/or the amount of coating applied to the tablet cores. The permeability of the control-releasing coat, can be altered by varying the ratio of the water-insoluble, water-permeable film-forming polymer:plasticizer:water-soluble polymer and/or the quantity of coating applied to the tablet core. A more extended release is generally obtained with a higher amount of water-insoluble, water-permeable film forming polymer. The addition of other excipients to the tablet core may also alter the permeability of the control-releasing coat. For example, if it is desired that the tablet core further comprise an expanding agent, the amount of plasticizer in the control-releasing coat should be increased to make the coat more pliable as the pressure exerted on a less pliable coat by the expanding agent would rupture the coat. Further, the proportion of the water-insoluble water-permeable film forming polymer and water-soluble polymer may also have to be altered depending on whether a faster or slower dissolution and/or release profile is desired.

[0083] Depending on the dissolution or in-vivo release profile desired the weight gained after coating the tablet core with the control-releasing coat might vary from about 3% to about 30% of the weight of the dry tablet core. For the 150 mg dose modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention the weight gain may vary from about 13% to about 16% of the weight of the dry tablet core. Preferably, the weight gain is about 15% of the weight of the dry tablet core. For the 300 mg dose modified-release

bupropion hydrochloride tablet of the invention the weight gain may vary from about 8% to about 10% of the weight of the dry tablet core. Preferably, the weight gain is about 9% of the weight of the dry tablet core.

[0084] 2.2 The Moisture barrier

[0085] The moisture barrier is applied directly onto the control-releasing coat and comprises an enteric and/or an acrylic polymer, a permeation enhancer and optionally a plasticizer.

[0086] The enteric polymer is preferably an acrylic polymer. The acrylic polymer is preferably a methacrylic acid copolymer type C [poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1] available commercially under the trade name Eudragit® (e.g. Eudragit L 30 D-55). The methacrylic acid copolymer is present in an amount, which may vary from about 1% to about 3% of the tablet dry weight and from about 55% to about 70% of the moisture barrier dry weight. For the 150 mg dose of the modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention, the methacrylic acid copolymer may vary from about 2% to about 3% of the tablet dry weight. Preferably, the amount of the methacrylic acid copolymer is present at about 2.5% of the tablet dry weight. With respect to the moisture barrier itself, the amount of the methacrylic acid copolymer is present preferably from about 30% to about 90% by weight of the moisture barrier dry weight and more preferably at about 66% of the moisture barrier dry weight. For the 300 mg dose of the modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention, the amount of the methacrylic acid copolymer may vary from about 1.5% to about 3% of the tablet dry weight. Preferably, the amount of methacrylic acid copolymer is present at about 2% by weight of the tablet dry weight. With respect to the coating itself, the methacrylic acid copolymer is present preferably from about 30% to about 90% of the moisture barrier dry weight and more preferably at about 66% of the moisture barrier dry weight for the 300 mg dose modified-release tablet of the invention.

[0087] It is known in the art that methacrylic acid copolymers tend to become brittle and therefore require a plasticizer. Non-limiting examples of plasticizers useful for the control-releasing coat described herein include polyols, such as polyethylene glycol of various molecular weights, organic esters, such as diethyl phthalate or triethyl citrate, and oils/glycerides such as fractionated coconut oil or castor oil. The preferred plasticizer

comprises a combination of triethyl citrate and polyethylene glycol 1450. The ratio of triethyl citrate to polyethylene glycol 1450 is about 1:2. The plasticizer is present in an amount, which may vary from about 0.2% to about 0.5% and preferably from about 0.2% to about 0.4% of the tablet dry weight. The plasticizer is present at about 0.35% of the tablet dry weight for the 150 mg tablet and from about 0.2% to about 0.4% of the tablet dry weight for the 300 mg tablet. With respect to moisture barrier itself, the plasticizer is present preferably from about 1% to about 30% by weight of the moisture barrier dry weight and more preferably at about 10% of the moisture barrier dry weight for both the 150 mg and 300 mg dose modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention. It is well known in the art that depending on the intended main function, excipients to be used in tablets are subcategorized into different groups. However, one excipient can affect the properties of a drug or the tablet as a whole in a series of ways, and many substances used in tablet formulations can therefore be described as multifunctional. Thus, the polyethylene glycol 1450 used in the plasticizer combination for the moisture barrier serves not only to increase the hydrophilicity of the moisture barrier, but also acts as a glidant.

[0088] In addition to the polyethylene glycol 1450, the permeation enhancer also acts as a glidant and also increases the hydrophilicity of the moisture barrier. The permeation enhancer is hydrophilic substance and may be selected from the group consisting of silicon dioxide, colloidal silicon, lactose, hydrophilic polymers, sodium chloride, aluminum oxide, colloidal aluminum oxide, silica, microcrystalline cellulose and any combination thereof. Silicon dioxide is the preferred permeation enhancer. The amount of permeation enhancer present may vary from about 0.5% to about 1% by weight of the tablet dry weight and is about 25% by weight of the moisture barrier dry weight. For the 150mg dose modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention, the permeation enhancer is present in an amount of about 0.9% of the tablet dry weight and from about 20% to about 40% and preferably about 25% by weight of the moisture barrier dry weight. For the 300 mg dose modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention, the permeation enhancer is present in an amount, which may vary from about 0.5% to about 1% by weight of the tablet dry weight and is present preferably from

55

about 20% to about 40% and preferably at about 25% by weight of the moisture barrier dry weight.

[0089] The ratio of the methacrylic acid copolymer:plasticizer:permeation enhancer is preferably about 13:2:5.

[0090] Generally, the preparation and application of the moisture barrier process is as follows. The plasticizer, preferably a combination of polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate, is first added to water and the mixture mixed to homogeneity. The methacrylic acid co-polymer, preferably Eudragit® L 30 D-55, is next sieved and added to the plasticizer mixture and mixed to homogeneity. In a separate container the permeation enhancer, preferably silicon dioxide is dissolved in water until a homogeneous mixture is achieved. The plasticizer and methacrylic acid copolymer mixture is then combined with the permeation enhancer solution and mixed to homogeneity. The resulting moisture barrier solution is then sprayed onto the tablet cores coated with the control-releasing coat using a tablet coater, fluidized bed apparatus or any other suitable coating apparatus known in the art until the desired weight gain is achieved. The tablets coated with the moisture barrier are subsequently dried prior to packaging.

[0091] The moisture barrier is applied to the control-releasing coated tablet cores such that the weight gain is no more than about 6% and preferably no more than about 2.5% of the tablet dry weight of both the 150 mg and 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention. The amount of the moisture barrier applied does not render the bupropion hydrochloride modified release tablet described herein resistant to gastric fluid and has no significant impact on the drug release characteristics.

[0092] The moisture barrier as used herein does not function as an enteric coat. Even though the methacrylic acid copolymer, Eudragit® L 30 D-55, is referenced and is used in enteric coating formulations in the art, its functionality is formulation dependent and on the quantity of the material applied. As is known in the art, an enteric coating is applied where a drug may be destroyed or inactivated by gastric juice or where the drug may irritate the gastric mucosa. To meet the requirements for an enteric coat, the test as described in the USP (method A or B) stipulates that after 2 hours in acidic media (0.1N HCl), no individual values of at least six experiments exceed 10% of the active drug

dissolved and not less than 75% dissolved at 45 minutes in pH 6.8. The moisture barrier does not meet this requirement for the following reasons even though the bupropion hydrochloride is not negatively affected in acidic media nor is it irritating the gastric mucosa: (1) to obtain enteric integrity with a film containing Eudragit® L 30 D-55, a weight gain of between about 6% to about 8% based on the dry polymer per dosage unit is recommended. The amount of Eudragit® L 30 D-55 solid applied onto the control-releasing coated tablet cores is no more than 6% and preferably no more than 2.5%, (2) if enteric integrity would be required, the dissolution test for the finished product (i.e., the moisture barrier coated tablet cores) at the 2 hour time point would not stipulate a limit of no more than 20%, and (3) analytical tests performed on the final two coat product indicate that the product does not meet all the test requirements as an enteric coated product as defined by USP test methods. Since the moisture barrier is applied directly onto the control release coat, tests were conducted to determine if the moisture barrier applied directly onto the immediate release tablet cores function as an enteric coat. Tests show that after 1 hour more than 40% of the bupropion hydrochloride is released from the tablet cores in 0.1 N HCl and hence does not fall within the definition of the USP for an enteric coat (see Example 2). The functionality of the moisture barrier was also confirmed by determining the moisture content using the Karl-Fischer (KF) test of the individually coated control releasing and moisture barrier coated tablet cores under accelerated conditions (40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH) in an open glass dish for 10 days (see Example 2). The results show that moisture content for the control-releasing coated tablet cores is higher than for the moisture barrier coated tablet cores. Cumulatively these data establish the functionality of the moisture barrier as a coat, which substantially impedes or retards the absorption of moisture and not as an enteric coat as defined by the USP.

[0093] The tablet of the invention provides for an extended-release of the bupropion hydrochloride though no pore forming agent is present in the formulation. The above formulation also provides for a stable bupropion hydrochloride formulation such that after about 2 hours, no more than about 20%, preferably about 2% to about 18%, more preferably about 4% to about 8%, and most preferably about 5% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 4 hours, about 20% to about 45%,

preferably about 21% to about 37%, more preferably about 28% to about 34%, and most preferably about 32% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 8 hours, about 40% to about 90%, preferably about 60% to about 85%, more preferably about 68% to about 74%, and most preferably about 74% of the bupropion hydrochloride content is released and after about 16 hours no less than about 80%, preferably no less than about 93%, more preferably no less than about 96%, and most preferably no less than about 99% of the bupropion hydrochloride content is released.

[0094] The positive impact on stability of the modified-release bupropion hydrochloride tablet of the formulation described herein is evident in the tests performed to evaluate the total impurities present in either the 150 mg or 300 mg dosage forms through 6 months under accelerated conditions (40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH) as well as through 12 months and 18 months of long-term stability at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH. The stability tests showed reduced values (relative to Wellbutrin SR) in total impurities in tablets.

[0095] In 7 count, 40 cc and 30 count, 100 cc HDPE bottles for both the 150 mg and 300 mg dosage strength modified-release tablets of the invention for example, the total impurities present should be no more than about 2.5% by weight of the amount of bupropion hydrochloride in the tablet, preferably no more that about 1.5%, and most preferably no more that about 0.6% through at least 12 months of long-term stability at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH. At 18 months of long-term stability at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH, the total impurities present should be no more than about 2.5% by weight of the amount of bupropion hydrochloride in the tablet, preferably no more than about 1.5%, and most preferably no more than about 0.7% by weight of the amount of bupropion hydrochloride in the tablet. Thus, the modified-release bupropion hydrochloride tablet according to the present invention contains at least about 95% w/w and more preferably at least 98% or even at least 99% of undegraded bupropion hydrochloride after storage for 12 or 18 months of long-term stability under the humidity and temperature conditions usually encountered in pharmacies and medicine cabinets i.e. room temperature and 35-60% humidity. Thus, when used in a pharmaceutical preparation for example, a tablet, it will still retain at least 95% of its potency and preferably at least 98% or even 99% of its potency after one year of storage at room

temperature (15°-25° C) at 35-60% humidity. For example if the tablet initially contains 300 mg bupropion hydrochloride (labeled amount) at time of preparation, after one-year storage at least 285 mg of bupropion hydrochloride and preferably at least 294 mg or more will remain in the tablet.

[0096] The KF moisture content and the total amount of impurities of bupropion hydrochloride for the 150 mg dosage strength tablets of the invention when stored under accelerated conditions through at least 6 months for the 7 count, 40 cc HDPE bottle configurations should be no more than about 1%. The same bottle and tablet configuration for the 300 mg dosage strength stored under the same accelerated conditions should have a KF moisture content of no more than about 1% and total impurities of no more than about 0.6% through at least 6 months. The 150 mg tablets stored in the 30 count, 100 cc HDPE bottle configuration should have a KF moisture content of no more than about 1% and total impurities of no more than about 1.2% when stored under accelerated conditions through at least 6 months. The 300 mg dosage strength tablets stored in the same configuration under the same conditions for the same amount of time should have a KF moisture content of no more than about 1% and total impurities of no more than about 0.8%. When stored in an open glass dish, the KF moisture content of a 300 mg dosage strength modified-release tablet of the invention should be no more than about 0.8% after 3 days and preferably no more than 0.45% after 10 days when stored under accelerated conditions. When stored in tightly sealed glass bottles the KF moisture content should be no more than 0.45% after 3-days and preferably no more than about 0.4% after 10 days.

[0097] The following examples illustrate the present invention and are not intended to limit the scope of the present invention.

EXAMPLE 1

[0098] 1. Modified Release Tablet Formulations

[0099] Three different core formulations were prepared for each of the 150 mg and 300 mg modified release bupropion hydrochloride tablets as shown in Table 1:

TABLE 1						
CORE FORMULATION						
Ingredients	150 mg			300 mg		
	A (mg/%)[1]	B (mg/%)	C (mg/%)	A' (mg/%)	B' (mg/%)	C' (mg/%)
Bupropion hydrochloride	150/81.1	150/82.4	150/79	300/79	300/87.6	300/83.5
Binder[2]	5.3/2.86	5.3/2.9	5.3/2.8	10.6/2.8	10.6/3.1	10.6/2.95
Lubricant[3]	4.7/2.54	4.7/2.53	4.7/2.46	9.4/2.48	9.4/2.74	9.4/2.61
Purified water[4]	*	*	*	*	*	*
Total dry weight of core	160/86.48	160/87.91	160/83.77	320/84.43	320/93.47	320/89.02

[1] The mg/% values represent the proportion of the ingredient in relation to the tablet dry weight

[2] Polyvinyl alcohol

[3] Glyceryl behenate (Compritol 888 ATO)

[4] Evaporated during drying

[0100] The water is first heated to 60 ± 5°C. The binder (polyvinyl alcohol) is next dissolved in the water to homogeneity and then passed through a 0.7 mm mesh screen and allowed to cool to a temperature of no more than about 30°C. Bupropion hydrochloride is placed in the top spraying chamber of a fluidized bed apparatus, such as for example a Glatt GPCG1 fluidized bed apparatus. The solution binder (i.e., the polyvinyl alcohol solution) is sprayed onto the bupropion hydrochloride, with the in-process parameters shown in Table 2:

TABLE 2	
GRANULATION PROCESS PARAMETERS	
Air flow (m^3/h)	2000-2500
Pump flow rate (g/mm)	150-250
Inlet temperature	50°C-70°C
Outlet temperature	30°C-50°C
Spraying pressure (Bar)	3-5
Product temperature	35°C -50°C

[0101] Once the granulation is completed, the granules are allowed to dry and then cooled to a temperature of no more than about 35°C. The bupropion hydrochloride granules are then passed through a 1.4 mm mesh sieve.

[0102] The lubricant (glyceryl behenate) together with the sieved granules is then blended in a V-Blender until the mixture is uniformly mixed. The resulting mixture is pressed into tablet cores using a rotary tablet press (Manesty Unipress) with an average hardness from about 8 Sc to about 25 Sc and an average thickness from about 3.9 mm to about 4.5 mm for the 150 mg tablet cores, and an average hardness from about 12 Sc to about 33 Sc, and an average thickness from about 4.8mm to about 5.4 mm for the 300 mg tablet cores. The friability of the tablet cores for both dosage strengths is no more than 0.8%. The tablet cores are then coated with the control-releasing coat formulations shown in Table 3:

TABLE 3

CONTROL-RELEASING COAT FORMULATION

Ingredients	150 mg			300 mg		
	A (mg/%[1])	B (mg/%)	C (mg/%)	A' (mg/%)	B' (mg/%)	C' (mg/%)
Water-insoluble water-permeable film forming polymer[2]	10.26/5.55	5.63/3.1	12/6.28	19/5.01	6.71/1.96	13.05/3.63
Water soluble polymer[3]	5.64/3.05	7.5/4.1	9/4.7	18.06/4.77	6.37/1.86	12.40/3.45
Plasticizer[4]	2.1/1.14	1.88/1.03	3/1.6	5.16/1.36	1.82/0.53	3.55/0.99
Denatured Ethyl Alcohol 95%[5]	*	*	*	*	*	*
Isopropyl Alcohol 99%[5]	*	*	*	*	*	*
Dry weight of control-releasing coat	18/9.73	15/8.24	24/12.56	42.22/11.14	14.9/4.35	29/8.07

[1] The % values represent the proportion of the ingredient in relation to the tablet dry weight

[2] Ethylcellulose 100 (Ethocel®)

[3] Polyvinylpyrrolidone (Kollidon® 90F)

[4] Polyethylene Glycol 1450 (Carbowax®)

[5] Evaporated during drying

[0103] The plasticizer (polyethylene glycol 1450) followed by the water-insoluble water permeable film-forming polymer (ethylcellulose 100) is added to a portion of a mixture of the denatured ethyl alcohol and the isopropyl alcohol. Once mixed, the water-

soluble polymer is gradually added to the above mixture to avoid large particles or clumping. The solution is mixed to homogeneity. The remainder of the denatured ethyl alcohol and isopropyl alcohol is then added to the coating mixture and mixing is continued until a homogeneous solution is achieved. The coating solution is then passed through a DeBee Homogenizer (nozzle size 7, process pressure at 8500 ± 2000 psi and back pressure at 1000 ± 250 psi). The homogenized coating solution is then sprayed onto the tablet cores in a tablet coater (O'Hara 36 Side Vent) with the process parameters shown in Table 4:

TABLE 4

CONTROL-RELEASING COAT PROCESS PARAMETERS

Process Parameters	150 mg tablet cores	300 mg tablet cores
Pan Speed (rpm)	5-15	5-15
Exhaust Air Temperature (°C)	25 ± 40	25 ± 40
Inlet Air Temperature (°C)	300 ± 60	30 ± 60
Spray Rate (g/min)	160-400	160-400
Atomizing Air Pressure (psi)	30-50	30-50
Pattern Air Pressure (psi)	20-40	20-40
Air Flow (CFM)	800-1100	800-1100

[0104] Coating of the tablet cores with the control-releasing coat solution is continued until a weight gain of about 24 mg (wet coating range of about 22 to about 26 mg) and a weight gain of about 29 mg (wet coating range of about 27 to about 31 mg) is achieved for the 150 mg and 300 mg tablet cores respectively. Once the desired weight gain is reached, the coating is stopped and the coated tablet cores are dried at an inlet air temperature of about 35 ± 2°C with a pan speed set at about 2 rpm. The dried and cooled coated tablet cores are next coated with the moisture barrier formulation shown in Table 5:

TABLE 5						
MOISTURE BARRIER FORMULATION						
Ingredients	150 mg			300 mg		
	A (mg/%)[1]	B (mg/%)	C (mg/%)	A' (mg/%)	B' (mg/%)	C' (mg/%)
Methacrylic Acid Co-Polymer[2]	4.59/2.48	4.59/2.52	4.59/2.40	10.99/2.9	4.88/1.42	6.86/1.91
Plasticizer Combination (D+E)[3]	(D=0.46 E=0.23)	(D=0.46 E=0.23)	(D=0.46 E=0.23)	(D=1.1 E=0.56)	(D=0.49 E=0.25)	(D=0.69 E=0.35)
	0.69/0.38	0.69/0.38	0.69/0.36	1.66/0.44	0.74/0.21	1.04/0.29
Permeation enhancer[4]	1.72/0.93	1.72/0.95	1.72/0.90	4.11/1.08	1.83/0.53	2.57/0.71
Purified Water[5]	*	*	*	*	*	*
Dry weight of moisture barrier	7/3.78	7/3.85	7/3.66	16.76/4.42	7.45/2.18	10.47/2.91

[1] The mg/% values represent the total proportion of the ingredient in relation to the tablet dry weight

[2] poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit® L 30 D-55)

[3] D=Polyethylene Glycol 1450 (Carbowax®), E=Triethyl Citrate

[4] Silicon Dioxide (Syloid® 244)

[5] Evaporated during drying

[0105] The plasticizer combination, preferably polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate, are first dissolved in a portion of the purified water and mixed to homogeneity. While the plasticizer solution is being mixed, the methacrylic acid copolymer, preferably Eudragit® L 30 D-55, is passed through a 0.3 mm mesh screen in a separate container. The plasticizer solution is next added to the methacrylic acid copolymer and mixed until a homogenous solution is achieved. While the methacrylic acid copolymer/plasticizer solution is being mixed, the permeation enhancer, preferably, silicon dioxide, is dissolved in the remainder of the water and mixed with a high shear mixer until the suspension is homogenous. The final moisture barrier solution is obtained by mixing the permeation enhancer solution with the methacrylic acid copolymer/plasticizer mixture. The homogenized moisture barrier solution is then sprayed onto the control release coated tablet cores in a coating pan with the process parameters as shown in Table 6:

63

TABLE 6		
MOISTURE BARRIER PROCESS PARAMETERS		
Process Parameters	**150 mg tablet cores**	**300 mg tablet cores**
Pan Speed (rpm)	5-15	5-15
Exhaust Air Temperature (°C)	25-40	25-40
Inlet Air Temperature (°C)	30-60	30-60
Spray Rate (g/min)	160-400	160-400
Atomizing Air Pressure (psi)	30-50	30-50
Pattern Air Pressure (psi)	20-40	20-40
Air Flow (CFM)	800-1100	800-1100

[0106] The moisture barrier is applied until a weight gain of about 7mg (wet coating tablet range of about 6.3 to about 7.7 mg) and about 10.5 mg (wet coating tablet range of about 9.5-11.5 mg) is achieved for the 150 mg and 300 mg dose modified release tablets respectively. Once the desired weight gain is reached, the coating is stopped and the coated tablets are dried at an inlet air temperature of about 35 ± 2°C with a pan speed set at about 2 rpm.

[0107] The coated tablets are finally printed with suitable indicia using suitable black ink, such as for example Opacode® S-1-8090 black ink, using a tablet printer (Print International).

[0108] The dissolution profile for each of the three 150 mg and 300 mg doses was determined under the following dissolution conditions:

Medium: 900 ml, 0.1N HCl

Method: USP Type I Apparatus (150 mg dose)/USP Type II Apparatus (300mg dose), at 75 rpm and 37°C

[0109] The results are presented in Table 7 as the mean percent release of the total bupropion hydrochloride content in the coated tablets:

TABLE 7						
	150 mg			300 mg		
Time (Hrs)	**B**	**C**	**A**	**B'**	**C'**	**A'**
0	0	0	0	0	0	0
1	1.7	0.1	0.3	15	1	0.15
2	21.2	4.2	6.4	33	9.5	3.5

3	40.6	19.5	17.5	48.5	23.5	11.5
4	56.2	35.1	28.7	62.5	36.5	20
5	69.2	49	39.7	73.5	48	29
6	80.1	61.4	49.9	83	58.5	38
7	88.1	72	56.7	90	67.5	46
8	93.1	80.9	68.7	94.5	75.5	54
9	95.7	88.1	77.6	97	82	62
10	97.1	92.6	84.6	98	87	69.5
11	98	95.1	89.7	99	90.5	76.5
12	98.7	96.7	92.7	99.5	93.5	82.5
13	99	97.7	94.6	100	95	87
14	99.4	98.6	95.9	100	96	91
15	99.6	99.2	96.6	100.5	96.5	93.5
16	99.9	99.6	97.2	100.5	97.5	95
17	100	99.9	97.6	100.5	98	96.5
				100.5	99	97
				101	99	97.5
				101	99	98.5
				101	100	98.5
				101	100	99
				101	99.5	99.5
				101	100	99.5

[0110] The mean dissolution profile for the three different 150 mg and 300 mg modified release bupropion hydrochloride tablets is shown in Figures 1A and 1B respectively. Formulation C and C' for the 150 mg and 300 mg dosage forms were selected for all further tests and manufacturing.

[0111] 2. Stability of the Modified Release Tablet Formulations

[0112] The formulations are free of a stabilizer. To determine the stability of the bupropion hydrochloride in the absence of stabilizer, stability tests were conducted both under accelerated conditions over 6 months at 40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH and under long-term conditions over 12 and 18 months at 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH. At the end of the specified time period, the tablets were analyzed for impurities resulting from the degradation of bupropion hydrochloride by HPLC. The degradation products included those listed in the USP (26th edition, pg 281) and any other peaks that appeared on the chromatogram. The results of the stability analysis under both accelerated and long-term conditions for both the 150 mg and 300 mg dosage forms is shown in Tables 8, 9 and 10:

TABLE 8								
	Accelerated Conditions (40°C ± 2°C/75 ± 5% RH)							
	150 mg[1]				300 mg[1]			
Time (months)	Moisture[2]	Total Impurities[3]	Moisture[2]	Total Impurities[3]	Moisture[2]	Total Impurities[3]	Moisture[2]	Total Impurities[3]
1	0.67	0.63	0.93	0.63	0.7	0.50	0.57	0.63
3	0.6	0.80	0.8	0.86	0.7	0.70	0.67	0.84
6	1.0	1.09	1.0	1.22	1.0	0.98	0.9	1.20

[1] Moisture and Impurity values are an average of three lots
[2] KF Moisture content (%)
[3] Total impurities derived from break down of bupropion hydrochloride as a % of bupropion hydrochloride present at start of analysis

TABLE 9			
	12 months of long-term stability (25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH)		
	Acceptable Limits	Data Derived	Amt. in Tablets at 12 months
Total Impurities	2.5%	1.5%	0.56%

TABLE 10			
	18 months of long-term stability (25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH)		
	Acceptable Limits	Data Derived	Amt. in Tablets at 18 months
Total Impurities	2.5%	1.5%	0.65%

[0113] The stability data to 48 months were evaluated by statistical expiry analysis for each modified-release tablet dosage strength. Expiry plots are presented in Figures 2A and 2B. The "data driven" specifications were derived by assessing the level of the upper confidence interval projected to 48 months.

EXAMPLE 2

[0114] 1. The Moisture Barrier Is Not An Enteric Coat

[0115] The purpose of this study was to show that the modified release bupropion hydrochloride tablets of the invention are not enteric coated. The modified release formulation is based on a tablet core comprising bupropion hydrochloride, a binder and a lubricant. The tablet core is coated with a control-releasing coat, which functions to control the release of the bupropion hydrochloride. The control-releasing coated tablet

cores are subsequently coated with a moisture barrier, which substantially impedse or retards absorption of moisture.

[0116] The release of the drug was measured spectrophotometrically by a two-stage dissolution procedure using USP enteric coating dissolution conditions method B (Basket at 75 rpm) to evaluate the tablet integrity. The results of the tests are shown in Tables 11 and 12:

TABLE 11

Time (hr)	Acid Stage: % dissolved of 300 mg modified release bupropion HCl tablets							
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Mean	SD
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.1	0.0	0.6	0.5	1.2	0.2	0.3	0.7
2	3.1	1.7	9.7	7.3	10.2	7.2	6.5	3.5

TABLE 12

Time (hr)	Buffer Stage: % dissolved of 300 mg modified release bupropion HCl tablets							
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Mean	SD
1	21.8	20.3	19.2	21.2	21.6	20.3	20.7	1.0
2	35.2	34.6	32.4	34.9	33.9	32.9	34.0	1.1
3	45.0	45.1	43.3	45.5	42.8	43.5	44.2	1.2
4	53.2	55.0	51.1	53.1	50.6	51.2	52.3	1.7
5	59.6	64.6	57.2	59.5	58.0	57.4	59.4	2.8
6	64.7	70.7	62.2	65.1	66.7	62.7	65.3	3.1
7	69.1	75.1	66.6	69.4	71.7	67.1	69.8	3.2
8	74.4	78.1	70.1	73.0	75.8	71.8	73.9	2.9
9	78.8	80.1	73.2	75.8	77.6	75.7	76.9	2.5
10	81.6	81.5	75.5	77.7	78.6	77.8	78.8	2.4
11	83.2	82.5	77.2	79.3	79.5	79.1	80.1	2.3
12	84.1	83.1	78.0	80.6	80.0	79.9	81.0	2.3
13	84.6	83.7	78.4	81.3	80.2	80.4	81.4	2.3
14	84.9	84.0	78.6	81.5	80.2	80.8	81.7	2.4

[0117] At acidic pH (0.1N HCl), about 7% of the bupropion hydrochloride is released within 2 hours, however at pH 6.8 about 21% of the bupropion hydrochloride is released within 1 hour. Accordingly, the modified release tablet of the invention does not meet the USP requirement of an enteric-coated tablet i.e., after 2 hours in acidic media (0.1N HCl) no individual values exceed 10% dissolved active drug *and* not less than 75% dissolved at 45 minutes in pH 6.8 buffer.

[0118] The functionality of the moisture barrier as a non-enteric coat was further shown by directly coating 150 mg tablet cores with the moisture barrier. Table 13 shows

that the dissolution results (the first 2 hours in acidic medium) do not comply with the USP requirements for an enteric-coated tablet.

Medium: 900 ml 0.1 N HCl

Method: USP Apparatus type I at 75 rpm at 37°C

TABLE 13

Time (hr)	% Bupropion Hydrochloride dissolved								
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Mean	SD	%RSD
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	45.6	41.7	39.8	46.5	42.4	50.1	44.3	3.8	8.5
2	75.5	73.7	69.1	76.4	71.3	84.6	75.1	5.4	7.2
3	93.9	98.4	95.1	93.4	89.4	100.9	95.2	4.0	4.2
4	99.1	99.1	102.2	102.0	99.0	102.5	100.6	1.7	1.7
5	99.5	99.1	102.2	103.5	101.7	102.5	101.4	1.8	1.7

[0119] A buffer test was not performed due to the high release in the acidic medium.

[0120] 2. The Moisture Barrier Functions to Substantially Impede or Retard the Absorption of Moisture.

[0121] The functionality of the moisture barrier as a coat which substantially impedes or retards the absorption of moisture was confirmed by determining the Karl-Fischer moisture content of either control-releasing coated tablet cores or moisture barrier coated tablet cores for the 300 mg tablet cores. The preparation for the formulations is as described in Example 1. The respective coated tablets were placed separately under accelerated conditions (40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH) in an open glass dish for 10 days. As shown in Table 14, the moisture content for the control-releasing coated tablet cores are higher than for the moisture barrier coated tablet cores.

TABLE 14

	% KF Moisture Content
Control-releasing Coated Tablet Cores	0.7
Moisture barrier Coated Tablet Cores	0.45

[0122] The data presented in Tables 13 and 14 demonstrate that the moisture barrier does not function as an enteric coat as defined by the USP. Instead, the data demonstrate the functionality of the moisture barrier as a coat, which substantially impedes or retards the absorption of moisture.

EXAMPLE 3

[0123] The objective of this study was to investigate the dosage strength equivalency of the following test 150 mg and 300 mg product strengths of Bupropion HCl modified-release tablets under fasting conditions. A two-way, crossover, open-label, single-dose, fasting, dosage strength equivalency study of two strengths (150 mg and 300 mg) of bupropion HCl modified-release tablets of the invention was conducted. The modified-release tablets of the invention were administered once daily in normal healthy non-smoking male and female subjects.

[0124] The study design involved a 2-period, 2-treatment, single-dose crossover design under fasting conditions. The study periods were separated by a 3-week washout period. A total of 36 subjects (19 Male, 17 Female) enrolled for the study of which 35 of the subjects (19 Male, 16 Female) completed the study. Subjects were administered the following treatments:

[0125] A) 2x150 mg q.d. modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention administered orally with 240 mL of ambient temperature water following an overnight fast of at least 10 hours.

[0126] B) 1x300 mg q.d. modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention administered orally with 240 mL of ambient temperature water following an overnight fast of at least 10 hours.

[0127] The graphical mean plasma-concentration (ng/ml) profiles of bupropion and its metabolites hydroxybupropion, bupropion threoamino alcohol, and erythroamino alcohol over a 120-hour time period after administration of the 2 x 150 mg once daily and the 1 x 300 mg once daily dosage forms are shown in Figures 3A-D respectively.

[0128] Tables 15a-d provide the mean (±SD) pharmacokinetic data for bupropion following administration of the 2 x 150 mg dosage strength tablet administered once daily or the 300 mg dosage strength tablet administered once daily:

TABLE 15a (Bupropion)		
Pharmacokinetic Parameter (mean ±SD)	**Bupropion HCl 2 x150 mg Modified Release Tablets of the Invention (n= 35)**	**Bupropion HCl 1 x300 mg Modified-Release Tablets of the Invention (n= 35)**
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1648.85 ± 475.34	1676.61 ± 474.09
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1702.69 ± 489.30	1728.34 ± 478.43
C_{max} (ng/mL)	150.11 ± 37.22	146.88 ± 47.61
T_{max} (hours)	4.99 ± 0.76	5.20 ± 0.88
$T_{1/2}$ (hours)	22.70 ± 7.42	21.84 ± 7.35
K_{el} ($hour^{-1}$)	0.036 ± 0.017	0.037 ± 0.018
MRT (hours)	22.28 ± 5.50	22.92 ± 5.50

TABLE 15b (Hydroxybupropion)		
Pharmacokinetic Parameter (mean ±SD)	**Bupropion HCl 2 x 150 mg Modified Release Tablets of the Invention (n=35)**	**Bupropion HCl 1 x 300 mg Modified Release Tablets of the Invention (n=35)**
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	22506.34 ± 9372.50	22380.32 ± 8740.47
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	23634.19 ± 10373.91	23498.81 ± 9584.58
C_{max} (ng/mL)	492.97 ± 182.28	479.23 ± 172.64
T_{max} (hours)	11.66 ± 5.64	14.06 ± 5.10
$t_{1/2}$ (hours)	24.01 ± 4.85	24.09 ± 4.57
K_{el} ($hour^{-1}$)	0.030 ± 0.007	0.030 ± 0.006
MRT (hours)	39.93 ± 6.94	41.18 ± 7.07
M/P ratio	13.4886 ± 5.3391	13.2966 ± 5.0489

TABLE 15c (Bupropion Threoamino Alcohol)		
Pharmacokinetic Parameter (mean ±SD)	Bupropion HCl 2 x 150 mg Modified Release Tablets of the Invention (n=35)	Bupropion HCl 1 x 300 mg Modified Release Tablets of the Invention (n=35)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	7548.05 ± 3627.79	7262.88 ± 3083.24
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	9428.73 ± 4982.30	9091.33 ± 3926.24
C_{max} (ng/mL)	173.22 ± 60.80	162.24 ± 58.97
T_{max} (hours)	7.76 ± 2.65	8.47 ± 3.41
$t_{1/2}$ (hours)	50.47 ± 16.76	51.51 ± 16.83
K_{el} (hour $^{-1}$)	0.015 ± 0.005	0.015 ± 0.005
MRT (hours)	69.31 ± 22.44	71.33 ± 21.93
M/P ratio	5.4378 ± 2.1088	5.2774 ± 2.0478

TABLE 15d (Bupropion Erythroamino Alcohol)		
Pharmacokinetic Parameter (mean ±SD)	Bupropion HCl 2 x 150 mg Extended Release Tablets of the Invention (n=35)	Bupropion HCl 1 x 300 mg Extended Release Tablets of the Invention (n=35)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1508.79 ± 601.87	1441.85 ± 495.53
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1702.71 ± 777.29	1613.65 ± 623.69
C_{max} (ng/mL)	28.88 ± 6.54	27.52 ± 6.67
T_{max} (hours)	13.03 ± 3.48	15.24 ± 4.15
$t_{1/2}$ (hours)	32.15 ± 8.65	32.12 ± 9.22
K_{el} (hour $^{-1}$)	0.023 ± 0.007	0.023 ± 0.006
MRT (hours)	51.60 ± 12.65	52.34 ± 13.44
M/P ratio	0.9985 ± 0.3678	0.9527 ± 0.3863

[0129] The relative (2 x 150 mg (q.d.) vs. 1 x 300 mg (q.d.)) bioavailability analysis results for AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, and C_{max} transformed using the natural logarithm under fasting conditions is summarized in Table 16 for bupropion and its metabolites:

TABLE 16

Parameter	Bupropion			Hydroxybupropion		
	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	93.96% - 102.76%	98.26%	11.07%	94.42% - 106.07%	100.08%	14.37%
AUC_{0-inf}	93.97% - 102.88%	98.32%	11.19%	94.23% - 105.81%	99.85%	14.32%
C_{max}	97.77% - 110.30%	103.84%	14.90%	97.76% - 108.17%	102.84%	12.51%
Parameter	Bupropion Threoamino Alcohol			Bupropion Erythroamino Alcohol		
	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	96.66% - 109.16%	102.72%	15.03%	96.83% - 110.30%	103.34%	16.09%
AUC_{0-inf}	94.87% - 108.57%	101.49%	16.66%	97.09% - 110.89%	103.76%	16.42%
C_{max}	100.06% - 114.03%	106.82%	16.16%	99.41% - 111.26%	105.17%	13.91%

[0130] The data shows that both the 150 mg dosage strength tablet given as two tablets once daily and 300 dosage strength tablet given once daily of the modified-release tablets of the invention as described herein and in Example 1 are equivalent to each other in terms of their pharmacokinetic parameters for bupropion and its metabolites.

EXAMPLE 4

[0131] A four-way, crossover, open-label, single-dose, fasting and food-effect comparative bioavailability study of bupropion hydrochloride modified-release 150 mg tablets as described herein and in Example 1 and Zyban® 150 mg tablets in normal healthy non-smoking male and female subjects were conducted. This study was designed to evaluate the rate and extent of absorption of bupropion in the fed and fasted state after administration of 150 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablets as described herein and in Example 1. In parallel, the rate and extent of absorption

of bupropion in the fed and fasted state after administration of 150 mg dosage strength Zyban® tablets was also evaluated in this study.

[0132] The study design followed a 2-period, 2-treatment, single-dose crossover design under fasting and fed conditions. The study periods were separated by a 2-week washout period. A total of 35 subjects (24 Male, 11 Female) were enrolled in the study of which 32 of the subjects (22 Male, 10 Female) completed the study. Subjects were administered the following treatments:

[0133] A) 150 mg q.d. modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention under fasting conditions,

[0134] B) 150 mg q.d. modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention under fed conditions,

[0135] C) 150 mg q.d. Zyban® tablets under fasting conditions, and

[0136] D) 150 mg q.d. Zyban® tablets under fed conditions.

[0137] The graphical mean plasma-concentration (ng/ml) profiles of bupropion and its metabolites hydroxybupropion, bupropion threoamino alcohol, and erythroamino alcohol over a 72-hour time period after administration of the 1 x 150 mg once daily modified-release tablets of the invention and the 1 x 150 mg once daily dosage form of Zyban® are shown in Figures 4A-E.

[0138] Table 17 provides the mean (± SD) pharmacokinetic data for bupropion following administration of the 150 mg dosage strength modified-release tablets of the invention or the commercially available prior art Zyban® tablets under fasting and fed conditions for bupropion and its metabolites:

TABLE 17

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Arithmetic Mean ± SD (%CV)			
	Bupropion HCl 150 mg Modified Release Tablets (Fasted) (n=32)	Bupropion HCl 150 mg Modified Release Tablets of the Invention (Fed) (n=32)	Zyban® 150 mg Tablets (Fasted) (n=32)	Zyban® 150 mg Tablets (Fed) (n=32)
Bupropion				
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	825.1787 864.56 ± 259.86 (30.06)	882.1834 913.59 ± 271.21 (29.52)	840.5866 881.48 ± 270.64 (30.70)	1002.9491 1048.50 ± 306.63 (29.24)
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	886.1622* 923.43 ± 263.01 (28.48)	926.4870* 966.18 ± 290.02 (30.02)	884.2148* 929.01 ± 291.01 (31.32)	1043.8802* 1092.41 ± 326.05 (29.85)
C_{max} (ng/mL)	78.2884 81.78 ± 24.47 (29.93)	73.1637 75.75 ± 19.77 (26.10)	92.1115 96.96 ± 31.38 (32.37)	124.3873 128.81 ± 32.03 (24.87)
T_{max} (hours)†	5.13 ± 1.13 (22.02)	6.59 ± 2.18 (33.10)	3.04 ± 0.77 (25.41)	3.88 ± 1.01 (25.99)
$t_{1/2}$ (hours) †	18.17 ± 6.35* (34.97)	19.26 ± 6.77* (35.15)	19.88 ± 5.91* (29.75)	19.48 ± 5.45* (27.99)
K_{el} ($hour^{-1}$) †	0.044 ± 0.018* (41.996)	0.041 ± 0.017* (42.214)	0.039 ± 0.017* (42.096)	0.039 ± 0.015* (38.386)
MRT_{0-inf} (hours)†	4.81 ± 2.38* (49.43)	5.18 ± 2.99* (57.81)	4.69 ± 2.25* (47.93)	4.34 ± 2.00* (46.08)
Hydrobupropion				
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	10745.045 12611.91 ± 8151.69 (64.63)	10939.113 12604.70 ± 7739.11 (61.40)	11514.933 12976.49 ± 6817.46 (52.54)	12975.263 14679.97 ± 8184.51 (55.75)
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	11209.310 13034.17 ± 8207.41 (62.97)	11383.270 13049.55 ± 7933.08 (60.79)	11910.790 13344.28 ± 6863.47 (51.43)	13397.186* 15129.56 ± 8370.60 (55.33)
C_{max} (ng/mL)	222.2716 245.61 ± 119.94 (48.83)	230.4191 252.46 ± 112.93 (44.73)	294.8008 316.89 ± 125.90 (39.73)	301.9918 325.85 ± 131.69 (40.42)
T_{max} (hours)†	15.22 ± 6.14 (40.32)	15.38 ± 4.35 (28.31)	6.04 ± 1.18 (19.56)	7.19 ± 2.91 (40.49)
$t_{1/2}$ (hours) †	25.19 ± 5.90 (23.42)	25.26 ± 5.98 (23.67)	25.37 ± 6.14 (24.21)	25.68 ± 5.70* (22.18)
K_{el} ($hour^{-1}$) †	0.029 ± 0.007 (25.285)	0.029 ± 0.008 (26.635)	0.029 ± 0.008 (27.142)	0.028 ± 0.006* (22.223)

$MRT_{0\text{-}Inf}$ (hours)†	5.78 ± 4.17 (72.15)	5.78 ± 3.20 (55.43)	4.84 ± 2.22 (45.85)	4.01 ± 1.87* (46.57)
M/P ratio †	3.851 ± 1.097	4.029 ± 1.210	3.874 ± 1.214	4.556 ± 1.360
Bupropion Threoamino Alcohol				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.hr/mL)	4223.4179 4686.42 ± 2736.63 (58.39)	4397.5375 4969.37 ± 3229.17 (64.98)	4376.0423 4832.84 ± 2671.85 (55.29)	5042.7155 5478.16 ± 2694.10 (49.18)
$AUC_{0\text{-}Inf}$ (ng.hr/mL)	4466.6770 5006.42 ± 3088.85 (61.70)	4702.2669 5360.00 ± 3691.31 (68.87)	4644.3189 5147.80 ± 2897.63 (56.29)	5346.5138 5853.85 ± 3083.18* (52.67)
C_{max} (ng/mL)	81.8673 88.43 ± 37.68 (42.61)	87.4966 93.97 ± 36.82 (39.18)	107.2111 112.12 ± 34.64 (30.90)	124.7860 130.65 ± 40.68 (31.13)
T_{max} (hours)†	10.03 ± 3.62 (36.12)	11.94 ± 3.39 (28.39)	5.76 ± 1.02 (17.65)	5.38 ± 0.95 (17.66)
$t_{1/2}$ (hours) †	49.27 ± 14.83 (30.10)	50.94 ± 15.39 (30.22)	51.44 ± 14.06 (27.34)	52.82 ± 14.82* (28.05)
K_{el} ($hour^{-1}$) †	0.015 ± 0.005 (30.287)	0.015 ± 0.005 (30.636)	0.014 ± 0.004 (26.839)	0.014 ± 0.004* (31.030)
$MRT_{0\text{-}Inf}$ (hours)†	15.81 ± 12.98 (82.07)	17.89 ± 13.50 (75.49)	16.52 ± 12.41 (75.11)	18.23 ± 14.02* (76.92)
M/P ratio †	3.851 ± 1.097	4.029 ± 1.210	3.874 ± 1.214	4.556 ± 1.360
Bupropion Erythroamino Alcohol				
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng.hr/mL)	615.3554 675.24 ± 321.49 (47.61)	662.8840 722.75 ± 341.87 (47.30)	666.6066 716.66 ± 300.64 (41.95)	766.3201 823.24 ± 320.87 (38.98)
$AUC_{0\text{-}Inf}$ (ng.hr/mL)	711.3752 768.15 ± 333.66 (43.44)	754.6092 816.35 ± 372.52 (45.63)	750.7705 802.32 ± 315.77 (39.36)	839.2428 893.65 ± 330.20* (36.95)
C_{max} (ng/mL)	13.6946 14.17 ± 3.85 (27.14)	14.6158 15.04 ± 3.56 (23.69)	17.2653 17.55 ± 3.23 (18.39)	18.1560 18.50 ± 3.84 (20.76)
T_{max} (hours)†	15.57 ± 4.65	14.88 ± 3.09	6.85 ± 1.92	7.88 ± 3.83

	(29.90)	(20.74)	(28.04)	(48.57)
$t_{1/2}$ (hours) †	29.14 ± 8.77 (30.09)	30.39 ± 10.17 (33.47)	29.69 ± 9.37 (31.57)	31.38 ± 10.74* (34.23)
K_{el} (hour^{-1}) †	0.026 ± 0.007 (28.240)	0.025 ± 0.008 (31.201)	0.026 ± 0.009 (34.415)	0.024 ± 0.007* (30.060)
MRT_{0-inf} (hours)†	17.10 ± 6.30 (36.87)	16.94 ± 9.04 (53.39)	15.10 ± 5.65 (37.44)	15.09 ± 6.62* (43.89)
M/P ratio †	3.851 ± 1.097	4.029 ± 1.210	3.874 ± 1.214	4.556 ± 1.360

* n=31

† Expressed as Arithmetic Mean ± SD (%CV)

[0139] The relative (modified-release tablets of the invention fasting vs. fed) bioavailability analysis results for AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, and C_{max} transformed using the natural logarithm under both fasting and fasting conditions is summarized in Table 18 for bupropion and its metabolites:

TABLE 18

Parameter	Bupropion			Hydroxybupropion		
	90% C.I.	Ratio of Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	101.74% - 112.23%	106.852%	11.786%	95.30% - 109.76%	102.275%	16.971%
AUC_{0-inf}	100.18% - 109.60%	104.788%	10.533%	95.48% - 108.95%	101.993%	15.844%
C_{max}	86.58% - 100.13%	93.107%	17.470%	97.20% - 111.36%	104.043%	16.336%
Parameter	**Bupropion Threoamino Alcohol**			**Bupropion Erythroamino Alcohol**		
	90% C.I.	Ratio of Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	98.77% - 109.74%	104.108%	12.646%	101.02% - 114.99%	107.780%	15.564%
AUC_{0-inf}	100.03% - 110.79%	105.274%	12.269%	100.49% - 112.09%	106.132%	13.127%
C_{max}	100.41% - 113.77%	106.884%	14.998%	101.23% - 112.49%	106.712%	12.662%

[0140] The data in Table 18 show that the bioavailability of bupropion and its metabolites does not show a food effect i.e., the modified-release tablets of the invention containing bupropion hydrochloride are bioequivalent in the presence or absence of food

as evidenced by the fact that the 90% CI of the ratio of the geometric means for the AUC_{0-inf} (and the AUC_{0-t} when appropriate) and C_{max} in the fasting vs. fed state fall within the FDA suggested limits of 80-125%.

EXAMPLE 5

[0141] A two-way, crossover, open-label, single-dose, food-effect, comparative bioavailability study of the 300 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablets of the invention in normal healthy non-smoking male and female subjects.

[0142] The study was designed to evaluate the effect of food on the rate and extent of absorption of the once-daily 300 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablets of the invention under single-dose conditions. The study design followed a 2-period, 2-treatment, single-dose crossover design under fasting and fed conditions. The study periods were separated by a 2-week wash out period. A total of 36 subjects (26 Male, 10 Female) were enrolled in the study of which 32 of the subjects (23 Male, 9 Female) completed the study. Subjects were administered the following:

[0143] A) 1 x 300 mg modified-release tablet after a 10 hour fast.

[0144] B) 1 x 300 mg modified-release tablet after complete intake of a high fat breakfast.

[0145] The graphical mean plasma-concentration (ng/ml) profiles of bupropion and its metabolites hydroxybupropion, bupropion threoamino alcohol, and erythroamino alcohol over a 120-hour time period after administration of the 1 x 300 mg once daily modified-release tablets of the invention under fed and fasting conditions are shown in Figures 5A-D respectively.

[0146] Table 19 provides mean (±SD) pharmacokinetic data for bupropion and its metabolites following administration of the 300mg dosage strength modified-release tablets of the invention under fasting and fed conditions:

TABLE 19		
Pharmacokinetic Parameter	Bupropion HCl 300 mg Modified Release Tablets (Fed) (n = 31) Mean ± SD	Bupropion HCl 300 mg Modified Release Tablets (Fasting) (n = 31) Mean ± SD
Bupropion		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1775.45 ± 530.77	1628.38 ± 511.15
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	1832.54 ± 548.50	1678.36 ± 521.18
C_{max} (ng/mL)	138.36 ± 42.35	151.35 ± 48.87
T_{max} (hour)	6.16 ± 1.84	5.16 ± 0.86
$t_{½}$ (hour)	21.76 ± 5.85	21.21 ± 6.17
K_{el} ($hour^{-1}$)	0.035 ± 0.011	0.036 ± 0.012
MRT (hour)	22.56 ± 4.60	21.58 ± 4.23
Hydroxybupropion		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	19733.51 ± 9411.52	18938.84 ± 8387.21
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	20886.13 ± 10230.69	19852.73 ± 9049.54
C_{max} (ng/mL)	449.05 ± 181.73	409.79 ± 154.84
T_{max} (hour)	14.32 ± 3.18	13.71 ± 5.15
$t_{½}$ (hour)	24.11 ± 5.21	23.95 ± 4.84
K_{el} ($hour^{-1}$)	0.030 ± 0.007	0.030 ± 0.007
MRT (hour)	42.03 ± 7.60	41.08 ± 6.13
M/P Ratio	10.5919 ± 3.8325	11.3178 ± 4.6281
Bupropion Threoamino Alcohol		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	9769.69 ± 6136.11	9032.19 ± 6595.77
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	13280.57 ± 9398.23	11696.29 ± 9018.00
C_{max} (ng/mL)	208.39 ± 98.15	182.52 ± 99.62
T_{max} (hour)	12.26 ± 3.36	9.94 ± 4.84
$t_{½}$ (hour)	55.09 ± 17.66	55.25 ± 20.72
K_{el} ($hour^{-1}$)	0.014 ± 0.004	0.014 ± 0.004
MRT (hour)	79.10 ± 25.10	78.60 ± 28.28
M/P Ratio	6.9435 ± 3.8129	6.6417 ± 3.4215

Bupropion Erythroamino Alcohol		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1803.45 ± 693.19	1634.56 ± 741.60
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	2116.01 ± 1026.23	1867.74 ± 971.96
C_{max} (ng/mL)	35.80 ± 9.13	31.03 ± 9.97
T_{max} (hour)	14.74 ± 2.71	14.16 ± 3.85
$t_{½}$ (hour)	35.23 ± 12.03	33.89 ± 11.02
K_{el} ($hour^{-1}$)	0.021 ± 0.006	0.022 ± 0.006
MRT (hour)	57.78 ± 17.49	54.75 ± 14.45
M/P Ratio	1.1322 ± 0.3876	1.0947 ± 0.3952

[0147] The relative (Fed vs. Fasting) bioavailability analysis results for AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, and C_{max} transformed using the natural logarithm under both fasting and fasting conditions for bupriopion and its metabolites is summarized in Table 20:

TABLE 20

Parameter	Bupropion			Hydroxybupropion		
	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	104.00% - 116.57%	110.10%	13.21%	96.27% - 111.84%	103.76%	17.36%
AUC_{0-inf}	104.18% - 116.49%	110.16%	12.93%	97.03% - 112.72%	104.58%	17.35%
C_{max}	84.49% - 100.86%	92.31%	20.50%	103.44% - 116.91%	109.97%	14.17%
Parameter	Bupropion Threoamino Alcohol			Bupropion Erythroamino Alcohol		
	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	104.31% - 121.18%	112.42%	17.36%	104.06% - 123.56%	113.39%	19.89%
AUC_{0-inf}	104.15% - 125.65%	114.39%	20.59%	105.26% - 126.61%	115.44%	21.39%
C_{max}	110.61% - 124.96%	117.57%	14.12%	110.14% - 126.40%	117.99%	15.94%

[0148] The data in Table 20 show that the bioavailability of bupropion and its metabolites from the 300 mg dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention do not show a food effect as evidenced by the fact that the 90% CI of the ratio of the geometric means for the AUC_{0-inf} (and the AUC_{0-t} when appropriate) and C_{max} in the fed vs. fasted state fall within the FDA suggested limits of 80-125%.

EXAMPLE 6

[0149] A two-way, crossover, steady state, multiple-dose, open-label, fasting, comparative bioavailability study of a once-daily bupropion hydrochloride 300 mg modified-release tablet of the invention versus the immediate release thrice daily Wellbutrin® 100 mg tablets in normal healthy non-smoking male and female subjects was conducted. This study was designed to evaluate the bioavailability of a once daily 300 mg dosage strength of the modified-release tablets of the invention relative to the commercially available prior art thrice daily immediate release Wellbutrin® tablets under steady-state, fasting conditions.

[0150] The study was designed as a 2-period, 2-treatment, dose escalated, multiple-dose crossover study under fasting conditions with a 2-week washout period between the two study periods. A total of 40 subjects (27 Males, 13 Females) were enrolled in the study of which 30 subjects (22 Males, 8 Females) completed the study. Subjects were administered the following dosing regimen:

[0151] A) Wellbutrin® 100 mg tablets were administered orally at 0.0 hours (starting at 7:00 AM) on Days 1, 2, and 3 (b.i.d.) with 240 ml of ambient temperature water following an overnight fast of at least 10 hours. All subjects also received a second dose of 1 Wellbutrin® 100 mg tablets at 12.0 hours with 240 ml of ambient temperature water after a fast of at least I hour. On days 4-13, subjects received one 300 mg dosage strength bupropion hydrochloride modified-release tablet of the invention at 0.0 hours (starting at 7: AM) with 240 ml of ambient temperature water following an overnight fast of at least 10 hours.

[0152] B) Wellbutrin® 100 mg tablets were administered orally at 0.0 hours (starting at 7:00 AM) on Days 1, 2, and 3 (b.i.d.) with 240 ml of ambient temperature water following an overnight fast of at least 10 hours. All subjects also received a second dose of 1 Wellbutrin® 100 mg tablet at 12.0 hours with 240 ml of ambient temperature water after a fast of at least 1 hour. On days 4-13, subjects received 1 Wellbutrin® 100 mg tablet at 0.0 hours (starting at 7:00 AM) with 240 ml of ambient temperature water, following an overnight fast of at least 10 hours. All subjects then received a second dose of 1 Wellbutrin® 100 mg tablet at 6.0 hours with 240 ml of ambient temperature water

following a fast of at least 1 hour. All subjects also received a third dose of 1 Wellbutrin® 100 mg tablet at 12.0 hours with 240 ml of ambient temperature water, following a fast of at least 1 hour.

[0153] The graphical mean plasma-concentration (ng/ml) profiles of bupropion and its metabolites hydroxybupropion, bupropion threoamino alcohol, and erythroamino alcohol over the study period after administration of the 1 x 300 mg once daily modified-release tablets of the invention and the Wellbutrin® 3 x 100 mg tablets are shown in Figures 6A-E respectively.

[0154] Table 21 provides the mean (± SD) pharmacokinetic data for bupropion following administration of the once daily 300 mg dosage strength modified-release tablet of the invention or the thrice-daily commercially available prior art Wellbutrin® 100 mg tablet:

TABLE 21

Pharmacokinetic Parameter	Bupropion HCl 300 mg Modified Release Tablets of the Invention (n=30) (mean ±SD)	Wellbutrin® 100 mg Tablets (n=30) (mean ±SD)
Bupropion		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1612.04 ± 490.27	1791.98 ± 483.43
C_{max} (ng/mL)	167.50 ± 46.56	175.40 ± 56.03
C_{min} (ng/mL)	27.64 ± 10.73	34.06 ± 12.49
T_{max} (hours)	4.90 ± 0.89	1.60 ± 0.58
Degree of Fluctuation (%)	212.56 ± 39.42	189.98 ± 38.99
C_{ave} (ng/mL)	67.17 ± 20.43	74.67 ± 20.14
Degree of Swing (%)	554.59 ± 193.21	439.58 ± 141.64
M/P ratio	12.92 ± 5.31	12.61 ± 5.11
Hydroxybupropion		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	20824.77 ± 7423.56	22456.08 ± 6889.20
C_{max} (ng/mL)	1095.64 ± 385.06	1156.34 ± 339.34
C_{min} (ng/mL)	722.23 ± 281.76	800.90 ± 262.97
T_{max} (hours)	7.30 ± 2.45	2.47 ± 0.83

Degree of Fluctuation (%)	44.34 ± 16.57	40.78 ± 31.24
C_{ave} (ng/mL)	867.70 ± 309.32	935.67 ± 287.05
Degree of Swing (%)	54.65 ± 22.48	49.19 ± 40.60
M/P ratio	7.01 ± 1.84	6.91 ± 1.81
Bupropion Threoamino Alcohol		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	10987.88 ± 3193.09	12051.42 ± 3107.48
C_{max} (ng/mL)	585.36 ± 155.83	629.81 ± 138.84
C_{min} (ng/mL)	364.42 ± 122.60	415.71 ± 122.32
T_{max} (hours)	7.83 ± 2.15	2.49 ± 0.81
Degree of Fluctuation (%)	50.47 ± 17.22	45.25 ± 21.80
C_{ave} (ng/mL)	457.83 ± 133.05	502.14 ± 129.48
Degree of Swing (%)	65.68 ± 26.11	56.34 ± 29.48
M/P ratio	1.39 ± 0.44	1.36 ± 0.43
Bupropion Erythroamino Alcohol		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	2145.70 ± 615.22	2353.73 ± 645.40
C_{max} (ng/mL)	109.07 ± 29.98	119.37 ± 26.82
C_{min} (ng/mL)	76.51 ± 25.69	85.59 ± 26.63
T_{max} (hours)	8.37 ± 2.04	2.40 ± 0.66
Degree of Fluctuation (%)	38.11 ± 15.25	38.90 ± 33.91
C_{ave} (ng/mL)	89.40 ± 25.63	98.07 ± 26.89
Degree of Swing (%)	46.04 ± 20.70	46.18 ± 43.72
M/P ratio	1.39 ± 0.44	1.36 ± 0.43

[0155] The relative (modified-release tablets of the invention *v.* Wellbutrin®) bioavailability analysis results for $AUC_{0-\tau}$ and C_{max} for bupropion and its metabolites transformed using the natural logarithm is summarized in Table 22:

TABLE 22

Parameter	**Bupropion**			**Hydroxybupropion**		
	90% C.I.	**Ratio of Means**	**Intra-Subject CV**	**90% C.I.**	**Ratio of Means**	**Intra-Subject CV**
$AUC_{0-\tau}$	86.14% - 92.64%	89.33%	8.27%	87.00% - 95.42%	91.11%	10.49%
C_{max}	91.08% - 103.00%	96.86%	13.97%	85.98% - 99.90%	92.68%	17.04%
Parameter	**Bupropion Threoamino Alcohol**			**Bupropion Erythroamino Alcohol**		
	90% C.I.	**Ratio of Means**	**Intra-Subject CV**	**90% C.I.**	**Ratio of Means**	**Intra-Subject CV**
$AUC_{0-\tau}$	87.17% - 94.21%	90.63%	8.82%	87.32% - 94.66%	90.91%	9.16%
C_{max}	87.42% - 97.28%	92.22%	12.13%	84.84% - 95.89%	90.20%	13.91%

[0156] The data in Tables 21 and 22 show that a 300 mg dosage strength modified-release tablet of the invention administered once daily is bioequivalent to the 100 mg dosage strength immediate release Wellbutrin® administered thrice daily.

EXAMPLE 7

[0157] A two-way, steady state, crossover, open-label, multiple-dose, fasting, comparative bioavailability study of the 300 mg modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention versus the commercially available prior art 150 mg Zyban® product in normal healthy non-smoking male and female subjects was carried out. The study was designed to compare the bioavailability of the 300 mg q.d. dosage form of the modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention against the commercially available prior art 150 mg b.i.d. Zyban® tablets.

[0158] The study design followed a 2-period, 2-treatment, multiple-dose crossover design under fasting conditions. The study periods were separated by a 2-week washout interval. A total of 54 subjects (40 Male, 14 Female) were enrolled in the study of which 49 of the subjects (37 Male, 12 Female) completed the study. Subjects were administered 150 mg q.d. Zyban® tablets from days 1-3 of the study. Days 4-17 were followed by:

[0159] A) 300 mg q.d. modified-release bupropion hydrochloride tablets of the invention.

[0160] B) 150 mg b.i.d. Zyban® tablets.

[0161] The graphical mean plasma-concentration (ng/ml) profiles of bupropion and its metabolites hydroxybupropion, bupropion threoamino alcohol, and erythroamino alcohol over the study period after administration of the 1 x 300 mg once daily modified-release tablets of the invention and the 2 x 150 mg (b.i.d.) Zyban® tablets under fasting conditions are shown in Figures 7A-B respectively.

[0162] Table 23 provides the mean (±SD) pharmacokinetic data for bupropion following administration of the once daily 300 mg dosage strength modified-release tablet of the invention or the commercially available prior art 150 mg b.i.d. Zyban® tablet:

83

TABLE 23		
Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Arithmetic Mean (%CV)	
	300 mg Dosage Strength Modified Release Bupropion HCl Tablets of the Invention (n=49)	Zyban® 150 mg Tablets (n=49)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1412.4767 1464.21(28.12)	1561.9651 1617.72(26.94)
C_{max} (ng/mL)	143.9693 148.81(26.10)	135.9517 141.65(28.36)
C_{min} (ng/mL)	23.1224 24.50(35.46)	25.3277 26.85(35.28)
T_{max} (hours)*	4.92(17.03)	3.23(31.63)
Degree of Fluctuation (%)*	207.65(20.47)	171.85(19.27)
Degree of Swing (%)*	551.15(37.98)	449.59(26.79)
C_{ave} (ng/mL)*	61.01(28.12)	67.41(26.94)
MRT (hours)*	9.63(6.57)	10.23(2.90)
Hydroxybupropion		
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	19688.697 21255.88(38.44)	21984.655 23792.58(39.17)
C_{max} (ng/mL)	1035.5625 1111.28(36.14)	1114.0976 1200.37(38.41)
C_{min} (ng/mL)	669.3453 731.59(41.72)	775.6489 847.91(42.12)
T_{max} (hours)*	6.61(34.52)	4.26(35.36)
Degree of Fluctuation (%)*	44.42(35.50)	36.96(50.36)
Degree of Swing (%)*	56.77(47.41)	46.22(75.49)

C_{ave} (ng/mL)*	885.66(38.44)	991.36(39.17)
MRT (hours)*	11.43(2.87)	11.53(1.93)
M/P Ratio*	14.538(43.310)	14.684(43.323)
Bupropion Threoamino alcohol		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	9040.7734 9633.64(37.34)	10398.325 11100.02(38.42)
C_{max} (ng/mL)	494.6250 524.91(37.35)	542.8864 582.74(44.35)
C_{min} (ng/mL)	285.9451 311.93(43.69)	339.2713 370.23(45.18)
T_{max} (hours)*	7.74(35.60)	4.45(35.77)
Degree of Fluctuation (%)*	55.31(32.09)	47.10(32.50)
Degree of Swing (%)*	75.80(43.62)	61.76(40.19)
C_{ave} (ng/mL)*	401.61(37.34)	462.50(38.42)
MRT (hours)*	11.63(2.85)	11.74(1.76)
M/P Ratio*	6.609(29.472)	6.830(26.491)
Bupropion Erythroamino alcohol		
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	1784.5115 1875.33(31.95)	2033.8788 2125.14(30.18)
C_{max} (ng/mL)	92.4622 97.12(32.17)	101.5651 105.63(28.49)
C_{min} (ng/mL)	61.3442 65.30(36.05)	71.6863 75.83(34.19)
T_{max} (hours)*	8.31(38.42)	4.74(42.77)
Degree of Fluctuation (%)*	41.87(43.18)	35.10(37.78)
Degree of Swing (%)*	53.00(54.46)	43.04(50.13)
C_{ave} (ng/mL)*	78.14(31.95)	88.15(30.18)
MRT(hours)*	11.73(2.63)	11.73(1.87)
M/P Ratio*	1.298(27.168)	1.334(25.504)

* Expressed as arithmetic means (%CV)

[0163] The relative (modified-release tablets of the invention v. Zyban®) bioavailability analysis results for AUC_{0-t}, C_{max} and C_{min} transformed using the natural logarithm for bupropion and its metabolites is summarized in Table 24:

TABLE 24

Parameter	Bupropion			Hydroxybupropion		
	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	87.19% - 93.93%	90.50%	10.98%	85.87% - 93.26%	89.49%	12.17%
C_{max}	99.25% - 113.46%	106.12%	19.73%	89.02% - 97.00%	92.93%	12.66%
C_{min}	85.77% - 97.00%	91.21%	18.14%	82.22% - 90.34%	86.19%	13.88%
Parameter	**Bupropion Threoamino Alcohol**			**Bupropion Erythroamino Alcohol**		
	90% C.I.	Ratio of Means	Intra-Subject CV	90% C.I.	Ratio of Means	Intra-Subject CV
AUC_{0-t}	83.91% - 90.09%	86.94%	10.47%	84.48% - 91.09%	87.72%	11.11%
C_{max}	86.76% - 95.78%	91.16%	14.59%	86.95% - 95.44%	91.10%	13.73%
C_{min}	80.45% - 88.16%	84.22%	13.49%	81.61% - 89.60%	85.51%	13.77%

[0164] The data in Tables 23 and 24 show that a 300 mg (q.d.) dosage strength modified-release bupropion hydrochloride tablet of the invention is bioequivalent to the 150 mg b.i.d sustained-release commercially available prior art Zyban® tablet.

EXAMPLE 8 (COMPARATIVE EXAMPLE)

[0165] A 150 mg and 300 mg bupropion hydrochloride formulation was prepared as taught in US Patent No. 6,143,327 and the pharmacokinetic parameters and relative bioavailability data assessed for bioequivalency. The proportions of the components in the core, first and second coat formulations used are as shown in Table 25:

	TABLE 25			
	150 mg		300 mg	
	CORE			
Components	**Mg**	**% of core**	**mg**	**% of core**
Bupropion HCl	150.00	93.75	300.00	93.75
Binder[1]	5.30	3.31	10.6	3.31
Lubricant[2]	4.70	2.94	9.40	2.94
Purified Water[3]	110.00	*	220.00	*
Total core weight	**160.00**	**100**	**320.00**	**100.00**
	FIRST COAT			
Water-insoluble water permeable film forming polymer[4]	10.96	60.8	14.40	60.00%
Water-soluble polymer[5]	4.70	26.10	6.47	26.96
Plasticizer[6]	2.34	13.01	3.13	13.04
Ethyl Alcohol[3]	190.00	*	230.50	*
Isopropyl Alcohol 99%[3]	10.00	*	12.35	*
Total dry first coat weight	**18.00**	**100.00**	**24.00**	**100.00**
	SECOND COAT			
Methacrylic Acid Copolymer[7]	7.75	63.00	11.66	63.02

Glidant[8]	2.30	18.70	3.45	18.65
Plasticizer[9]	2.25	18.30	3.39	18.32
Purified water[3]	48.00	*	72.20	*
Total dry second coat weight	**12.30**	**100.00**	**18.50**	**100.00**

[1] Polyvinyl Alcohol
[2] Glyceryl behenate (Compritol 888 ATO)
[3] Evaporated during drying
[4] Ethyl cellulose 100 Premium (Ethocel®)
[5] Polyvinylpyrrolidone (Kollidon® 90F)
[6] Polyethylene Glycol 1450 (Carbowax®)
[7] poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1 (Eudragit® L 30 D-55)
[8] Plasticizer is a combination of polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate in a ratio of 2:1
[9] Silicon Dioxide (Syloid® 244)

[0166] The tablets were manufactured as taught by the '327 patent.

[0167] A pilot three-way multiple-dose open-label fasting comparative bioavailability study of bupropion hydrochloride tablets (2 x 150 mg q.d.) made according to the '327 patent (the '327 patent formulation') versus the commercially available Zyban® sustained-release tablets (1 x 150 mg b.i.d.) and Wellbutrin® tablets (t.i.d.) in normal healthy smoking and non-smoking male volunteers was conducted. The purpose of the study was to evaluate the relative bioavailability of bupropion hydrochloride 150 mg of the 327 formulation (2 x 150 mg q.d.) relative to Zyban® 150 mg sustained-release tablets (1 x 150 mg b.i.d) and Wellbutrin® 100 mg tablets (1 x 100 mg t.i.d.) under single dose or steady-state fasting conditions.

[0168] Table 26 shows the mean (± SD) plasma concentration-time profiles for bupropion (ng/ml) under single dose conditions:

88

TABLE 26			
Sample Time (hours)	**2 x 150 mg (q.d.) tablet of the '327 patent (A)**	**Zyban 150 mg SR tablets (1 x 150 mg b.i.d.) (B)**	**Wellbutrin® tablet 100 mg (3 x 100 mg t.i.d) (C)**
0.0	11.71 ± 3.55	8.25 ± 2.74	30.01 ± 17.82
1.0	11.08 ± 2.90	53.87 ± 14.58	113.91 ± 40.96
2.0	12.95 ± 4.38	75.96 ± 13.83	104.04 ± 20.62
4.0	60.60 ± 24.59	83.71 ±12.49	58.45 ± 12.90
5.0	ND	ND	45.92 ± 10.65
6.0	98.23 ± 31.28	64.03 ± 13.95	85.54 ± 80.91
7.0	ND	ND	104.45 ± 39.11
8.0	82.63 ± 23.84	41.69 ± 7.81	ND
9.0	ND	ND	76.79 ± 15.73
11.0	ND	ND	50.28 ± 15.09
12.0	59.47 ± 18.45	21.50 ± 4.50	110.38 ± 71.29
13.0	ND	51.03 ± 34.38	120.69 ± 32.81
14.0	ND	84.04 ± 41.74	ND
15.0	ND	ND	75.30 ± 20.36
16.0	ND	86.15 ± 37.20	58.53 ± 15.44
18.0	32.46 ± 9.52	55.48 ± 13.29	ND
20.0	ND	ND	33.45 ± 7.40
24.0	20.21 ± 5.28	27.81 ± 7.77	24.14 ± 6.03

[0169] Table 27 provides the mean (± SD) pharmacokinetic data for bupropion following administration of the tablets shown in Table 25:

TABLE 27			
Pharmacokinetic Parameter (mean ±SD)	**327 formulation (n=15)**	**Zyban® (n=15)**	**Wellbutrin® (n=15)**
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	1154.65 ± 244.28	1301.05 ± 214.94	1622.89 ± 318.02
C_{max} (ng/mL)	103.77 ± 28.13	112.68 ± 37.06	163.10 ± 56.84
T_{max} (hrs)	6.40 ± 1.88	11.07 ± 5.85	6.87 ± 5.60

[0170] The relative bioavailability analysis results for AUC_{0-24} (ng.hr/ml), and C_{max} (ng/ml) shown in Table 27, transformed using the natural algorithm is summarized in Table 28:

TABLE 28						
Parameter	**AUC_{0-24}**			**C_{max}**		
	90% C.I.	**Ratio of Geometric Means**	**Intra-Subject C.V.**	**90% C.I.**	**Ratio of Geometric Means**	**Intra-Subject C.V.**
327 formulation vs. Zyban®	78% - 99%	88%	23.65%	78% - 111%	93%	31.44%
327 formulation vs. Wellbutrin®	63% - 80%	71%	38.79%	54% - 76%	64%	52.35%

[0171] Table 29 shows the mean (± SD) steady-state plasma concentration-time profiles for bupropion (ng/ml) for the tablet composition shown in Table 25:

TABLE 29			
Sample Time (hours)	2 x 150 mg (q.d.) tablet of the '327 patent	Zyban 150 mg SR tablets (1 x 150 mg b.i.d.)	Wellbutrin® tablet 100 mg (3 x 100 mg t.i.d)
0.0	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
0.0	11.71 ± 3.55	8.25 ± 2.74	30.01 ± 17.82
0.0	20.21 ± 5.28	27.81 ± 7.77	24.14 ± 6.03
0.0	22.22 ± 5.80	34.12 ± 8.51	27.11 ± 8.31
0.0	21.58 ± 6.21	32.70 ± 9.94	27.33 ±8.79
0.0	23.44 ± 8.31	31.96 ± 8.83	28.71 ± 11.05
1.0	21.47 ± 7.06	64.22 ± 18.93	112.09 ± 29.65
2.0	24.37 ± 8.77	90.76 ± 18.63	116.66 ± 27.01
4.0	87.61 ± 36.30	94.97 ± 19.30	61.94 ± 16.35
5.0	ND	ND	49.43 ± 13.56
6.0	101.39 ± 25.48	73.35 ± 17.94	85.34 ± 52.23
7.0	ND	ND	112.05 ± 46.38
8.0	77.06 ± 16.40	52.56 ± 11.74	ND
9.0	ND	ND	87.11 ± 23.77
11.0	ND	ND	55.49 ± 17.50
12.0	58.88 ± 16.23	31.23 ± 9.05	115.93 ± 53.59
13.0	ND	58.01 ± 21.81	117.74 ± 39.87
14.0	ND	105.36 ± 42.68	ND
15.0	ND	ND	74.33 ± 17.77
16.0	ND	93.55 ± 23.49	60.45 ± 14.56
18.0	34.69 ± 8.82	65.80 ± 14.61	ND
20.0	ND	ND	39.86 ± 12.55
24.0	23.30 ± 6.75	33.15 ± 9.39	29.49 ± 10.09

48.0	8.80 ± 4.20	12.02 ±4.84	11.11 ±4.68
72.0	4.61 ± 2.60	5.75 ± 3.06	5.59 ± 2.75
96.0	2.25 ± 1.82	3.03 ± 2.01	2.35 ± 1.45
120.0	1.01 ± 1.12	1.43 ± 1.44	1.35 ± 1.53

[0172] Table 30 shows the mean (± SD) pharmacokinetic data for bupropion under steady state conditions following administration of the tablets shown in Table 25:

TABLE 30

Pharmacokinetic Parameter (mean ±SD)	327 formulation (n=15)	Zyban® (n=15)	Wellbutrin® (n=15)
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	1251.45 ± 257.24	1554.77 ± 293.70	1728.31 ± 374.54
C_{max} (ng/mL)	112.24 ± 26.42	119.77 ± 27.76	156.19 ± 32.27
T_{max} (hrs)	5.33 ± 1.23	11.47 ± 5.04	9.00 ± 4.14

[0173] The relative bioavailability analysis results for AUC_{0-24} (ng.hr/ml), and C_{max} (ng/ml) shown in Table 30, transformed using the natural algorithm is summarized in Table 31:

TABLE 31

Parameter	$AUC_{(0-24)}$			C_{max}		
	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject C.V.	90% C.I.	Ratio of Geometric Means	Intra-Subject C.V.
327 formulation vs Zyban®	71% - 91%	80%	20.06%	82% - 108%	94%	22.65%
327 formulation vs Wellbutrin®	64% - 82%	73%	20.06%	62% - 82%	72%	22.65%

[0174] The pharmacokinetic and relative bioavailability data show that the 90% CI for the formulation as taught in the '327 patent does not fall within the FDA suggested 80%-125% range for a product to be bioequivalent. Accordingly, the data show that the '327 patent formulation is not bioequivalent to the commercially available Zyban®/Wellbutrin® SR or Wellbutrin® tablets.

Claims:

1. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable salt of bupropion, and conventional excipients;

(ii) a first control-releasing coat surrounding said core; and

(iii) a moisture barrier surrounding said first control-releasing coat,

wherein the modified-release tablet is bioequivalent and exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours no more than about 20% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 15% to about 45% of the bupropion content is released, after about 8 hours about 40% to about 90% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 80% of the bupropion content is released.

2. The modified-release tablet of claim 1 wherein said moisture barrier does not function as an enteric coating as defined by a USP test which requires for an enteric layer-coated tablet, when placed in 0.1N HCl for one hour, that the total amount of the drug released from the core does not exceed 10% and not less than 75% of the drug is released at 45 minutes in pH 6.8 buffer.

3. The modified-release tablet of claim 2 or 3 when said moisture barrier is comprised of an enteric polymer, a plasticizer and a permeation enhancer.

4. The modified-release tablet of claim 2 or 3 wherein the application of the moisture barrier to the control-releasing coated tablet results in a total weight gain of no more than about 6% relative to the dry tablet weight.

5. The modified-release tablet of claim 2 wherein the application of the moisture barrier to the control-releasing coated tablet results in a total weight gain of no more than about 2.5% relative to the dry tablet weight.

6. The modified-release tablet of claim 3 wherein the enteric polymer is an acrylic polymer.

7. The modified-release tablet of claim 6 wherein said acrylic polymer is a methacrylic acid copolymer type C.

8. The modified-release tablet of claim 3, which comprises about 150mg of said pharmaceutically acceptable salt of bupropion, and the amount of said enteric polymer ranges from 1% to 3% of the dry tablet weight and comprises 55% to 70% of the moisture barrier dry weight.

9. The modified-release tablet of claim 3, which comprises about 300mg of said pharmaceutically acceptable salt of bupropion, and the amount of said enteric polymer ranges from 1.5% to 3.0% of the dry tablet weight and comprises from 30% to 90% of the moisture barrier dry weight.

10. The modified-release tablet of claim 8 wherein said enteric polymer is a methacrylic acid copolymer type C.

11. The modified-release tablet of claim 9 wherein said enteric polymer is a methacrylic acid copolymer type C.

12. The modified-release tablet of claim 10 wherein the polymer is Eudragit L 30 D-55.

13. The modified-release tablet of claim 11 wherein said polymer is Eudragit L 30 D-55.

14. The modified-release tablet of any one of claims 1-13 wherein said tablet exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 2% to about 18% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 21% to about 37% of the bupropion content

is released, after about 8 hours about 60% to about 85% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 93% of the bupropion content is released.

15. The modified-release tablet of claim 14 wherein said tablet exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 4% to about 8% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 28% to about 34% of the bupropion content is released, after about 8 hours about 68% to about 74% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 96% of the bupropion content is released.

16. The modified-release tablet of claim 15 wherein said tablet exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 5% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 32% of the bupropion content is released, after about 8 hours about 74% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 99% of the bupropion content is released.

17. The modified-release tablet of claim 16 wherein said pharmaceutically acceptable salt of bupropion is bupropion hydrochloride.

18. The modified-release tablet of claim 17 wherein said bupropion is present at least about 94% by weight of the core.

19. The modified-release tablet of any one of claims 1-18 wherein said conventional excipients further comprise a binder and a lubricant.

20. The modified-release tablet of claim 19 wherein said binder is present from about 1% to about 6% by weight of the core dry weight.

21. The modified-release tablet of claim 20 wherein said binder is present at about 3% by weight of the core dry weight.

22. The modified-release tablet of claim 21 wherein said binder is selected from the group consisting of modified starch, gelatin, polyvinylpyrrolidone, cellulose derivatives, polyvinyl alcohol and any combination thereof.

23. The modified-release tablet of claim 22 wherein said binder is polyvinyl alcohol.

24. The modified-release tablet of claim 19 wherein said lubricant is present from about 1% to about 6% by weight of the core dry weight.

25. The modified-release tablet of claim 24 wherein said lubricant is present at about 3% by weight of the core dry weight.

26. The modified-release tablet of claim 25 wherein said lubricant is selected from the group consisting of glyceryl behenate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils and any combination thereof.

27. The modified-release tablet of claim 26 wherein said lubricant is glyceryl behenate.

28. The modified-release tablet of any one of claims 1-27 wherein said control-releasing coat consists essentially of a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer.

29. The modified-release tablet of claim 28 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is present at about 35% to about 60% by weight of said control-releasing coat dry weight.

30. The modified -release tablet of claim 29 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is present at about 50% by weight of said control-releasing coat dry weight.

31. The modified-release tablet of claim 30 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is present at about 45% by weight of the tablet dry weight.

32. The modified-release tablet of claim 31 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is selected from the group consisting of a cellulose ether, a cellulose ester, polyvinyl alcohol and any combination thereof.

33. The modified-release tablet of claim 32 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is a cellulose ether.

34. The modified-release tablet of claim 33 wherein said cellulose ether is selected from the group consisting of ethyl cellulose grade PR100, ethyl cellulose grade PR20 and any combination thereof.

35. The modified-release tablet of claim 34 wherein said cellulose ether is ethyl cellulose grade PR100.

36. The modified-release tablet of any one of claims 28-35 wherein said plasticizer is present from about 6% to about 30% by weight of said control-releasing coat dry weight.

37. The modified-release tablet of claim 36 wherein said plasticizer is present at about 12% by weight of said control releasing coat dry-weight.

38. The modified-release tablet of claim 37 wherein said plasticizer is selected from the group consisting of polyols, organic esters, oils/glycerides and any combination thereof.

39. The modified-release tablet of claim 38 wherein said plasticizer is a polyol.

40. The modified-release tablet of claim 39 wherein said polyol is polyethylene glycol 1450.

41. The modified-release tablet of any one of claims 28-40 wherein said water-soluble polymer is present from about 25% to about 50% by weight of said control-releasing coat dry weight.

42. The modified-release tablet of claim 41 wherein said water-soluble polymer is present at about 43% by weight of said control-releasing coat dry weight.

43. The modified-release tablet of claim 42 wherein said water-soluble polymer is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose and any combination thereof.

44. The modified-release tablet of claim 43 wherein said water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone.

45. The modified-release tablet of any one of claims 28-44 wherein the ratio of the water-insoluble water permeable film forming polymer:plasticizer:water-soluble polymer is from about 3:1:4 to about 5:1:3.

46. The modified-release tablet of claim 45 wherein the ratio of the water-insoluble water permeable film forming polymer:plasticizer:water-soluble polymer is about 4:1:3.

47. The modified-release tablet of any one of claims 28-44 wherein the ratio of the water-insoluble water-permeable film forming polymer: plasticizer:water-soluble polymer is from about 7:2:6 to about 19:5:18.

48. The modified-release tablet of claim 47 wherein the ratio of the water-insoluble water-permeable film forming polymer: plasticizer:water-soluble polymer is about 13:4:12.

49. The modified-release tablet of claim 28 wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is from about 3% to about 30% of the weight of the dry core weight.

50. The modified-release tablet of claim 49 wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is from about 13% to about 16% of the weight of the dry core weight.

51. The modified-release tablet of claim 50 wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is from about 8% to about 10% of the weight of the dry core weight.

52. The modified-release tablet of claim 50 wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is about 15% of the weight of the dry core weight.

53. The modified-release tablet of claim 51 wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is about 9% of the weight of the dry core weight.

54. The modified-release tablet of claim 1 wherein said moisture barrier comprises an enteric polymer, a plasticizer and a permeation enhancer.

55. The modified-release tablet of claim 54 wherein said enteric polymer is present from about 30% to about 90% by weight of the moisture barrier dry weight.

56. The modified-release tablet of claim 55 wherein said enteric polymer is present at about 66% by weight of the moisture barrier dry weight.

57. The modified-release tablet of claim 56 wherein said enteric polymer is methacrylic acid copolymer type C.

58. The modified-release tablet of claim 57 wherein the polymer is Eudragit® L30 D-55.

59. The modified-release tablet of claim 54 wherein said plasticizer is present from about 1% to about 30% by weight of the moisture barrier dry weight.

60. The modified-release tablet of claim 59 wherein said plasticizer is present at about 10% by weight of the moisture barrier dry weight.

61. The modified-release tablet of claim 60 wherein said plasticizer is selected from the group consisting of polyols, organic esters, oils/glycerides and any combination thereof.

62. The modified-release tablet of claim 61 wherein said plasticizer is a combination of an organic ester and polyol.

63. The modified-release tablet of claim 62 wherein said plasticizer combination is in a proportion of about 1 part organic ester to about 2 parts polyol.

64. The modified-release tablet of claim 63 wherein said organic ester is triethyl ester and said polyol is polyethylene glycol 1450.

65. The modified-release tablet of claim 54 wherein said permeation enhancer is present from about 20% to about 40% by weight of the moisture barrier dry weight.

66. The modified-release tablet of claim 65 wherein said permeation enhancer is present at about 25% by weight of the moisture barrier dry weight.

67. The modified-release tablet of claim 66 wherein said permeation enhancer is selected from the group consisting of silicon dioxide, colloidal silicon, lactose,

hydrophilic polymers, sodium chloride, aluminum oxide, colloidal aluminum oxide, silica, microcrystalline cellulose and any combination thereof.

68. The modified-release tablet of claim **67** wherein said permeation enhancer is silicon dioxide.

69. The modified-release tablet of any one of claims **54-68** wherein said enteric polymer, plasticizer and permeation enhancer is present in a ratio of about 13:2:5.

70. The modified-release tablet of claim **54** wherein the weight gained after application of the moisture barrier is no more than about 6% by weight of the tablet dry weight.

71. The modified-release tablet of claim **70** wherein the weight gained after application of the moisture barrier is no more than about 2.5% by weight of the tablet dry weight.

72. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable salt of bupropion, and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, wherein said moisture barrier does not function as an enteric coating as defined by a USP test which requires for an enteric layer-coated tablet, when placed in 0.1N HCl for one hour, that the total amount of the drug released from the core does not exceed 10% and not less than 75% of the drug is released at 45 minutes in pH 6.8 buffer,

wherein the modified-release tablet is bioequivalent and exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours no more than about 20% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 15% to about 45% of the bupropion content is released, after about 8 hours about 40% to about 90% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 80% of the bupropion content is released.

73. The modified-release tablet of claim 72 wherein application of the moisture barrier to the control-releasing coated tablet results in a total weight gain of no more than about 6% relative to the dry tablet weight.

74. The modified-release tablet of claim 72 wherein application of the moisture barrier to the control-releasing coated tablet results in a total weight gain of no more than about 2.5% relative to the dry tablet weight.

75. The modified-release tablet of claim 72 wherein said moisture barrier is comprised of an enteric polymer, a plasticizer and a permeation enhancer.

76. The modified-release tablet of claim 75 wherein the enteric polymer is an acrylic polymer.

77. The modified-release tablet of claim 76 wherein said acrylic polymer is a methacrylic acid copolymer type C.

78. The modified-release tablet of claim 77 wherein said polymer is Eudragit® L30 D-55.

79. The modified-release tablet of claim 75, which comprises about 150mg of said pharmaceutically acceptable salt of bupropion, and the amount of said enteric polymer ranges from 1% to 3% of the dry tablet weight and comprises 55% to 70% of the moisture barrier dry weight.

80. The modified-release tablet of claim 75, which comprises about 300mg of said pharmaceutically acceptable salt of bupropion, and the amount of said enteric polymer ranges from 1.5% to 3.0% of the dry tablet weight and comprises from 30% to 90% of the moisture barrier dry weight.

81. The modified-release tablet of claim **80** wherein said enteric polymer is a methacrylic acid copolymer type C.

82. The modified-release tablet of claim **80** wherein said enteric polymer is a methacrylic acid copolymer type C.

83. The modified-release tablet of claim **81** wherein the polymer is Eudragit L 30 D-55.

84. The modified-release tablet of claim **82** wherein the polymer is Eudragit L 30 D-55.

85. The modified-release tablet of claim **72** wherein the moisture barrier comprises an enteric polymer, a plasticizer, and a permeation enhancer, wherein said enteric polymer is present at about 66% of the moisture barrier dry weight, said plasticizer is present at about 10% of the moisture barrier dry weight and said permeation enhancer is present at about 25% of the moisture barrier dry weight, and wherein the weight gained after application of the moisture barrier is no more than about 2.5% by weight of the tablet dry weight.

86. The modified-release tablet of claim **85** wherein said tablet exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 2% to about 18% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 21% to about 37% of the bupropion content is released, after about 8 hours about 60% to about 85% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 93% of the bupropion content is released.

87. The modified-release tablet of claim **86** wherein said tablet exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 4% to about 8% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 28% to about 34% of the bupropion content is released, after about 8 hours about 68% to about 74% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 96% of the bupropion content is released.

88. The modified-release tablet of claim 87 wherein said tablet exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 5% of the bupropion content is released, after about 4 hours about 32% of the bupropion content is released, after about 8 hours about 74% of the bupropion content is released and after about 16 hours no less than about 99% of the bupropion content is released.

89. The modified-release tablet of claim 72 wherein said pharmaceutically acceptable salt of bupropion is bupropion hydrochloride.

90. The modified-release tablet of claim 89 wherein said a pharmaceutically acceptable salt of bupropion is present at least at about 94% by weight of the core dry weight.

91. The modified-release tablet of claim 72 wherein said conventional excipients further comprise a binder and a lubricant.

92. The modified-release tablet of claim 91 wherein said binder is present from about 1% to about 6% by weight of the core dry weight.

93. The modified-release tablet of claim 92 wherein said binder is present at about 3% by weight of the core dry weight.

94. The modified-release tablet of claim 93 wherein said binder is selected from the group consisting of modified starch, gelatin, polyvinylpyrrolidone, cellulose derivatives, polyvinyl alcohol and any combination thereof.

95. The modified-release tablet of claim 94 wherein said binder is polyvinyl alcohol.

96. The modified-release tablet of any one of claims 91-95 wherein said lubricant is present from about 1% to about 6% by weight of the core dry weight.

97. The modified-release tablet of claim 96 wherein said lubricant is present at about 3% by weight of the core dry weight.

98. The modified-release tablet of claim 97 wherein said lubricant is selected from the group consisting of glyceryl behenate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils and any combination thereof.

99. The modified-release tablet of claim 98 wherein said lubricant is glyceryl behenate.

100. The modified-release tablet of claim 72 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is present at about 35% to about 60% by weight of said control-releasing coat dry weight.

101. The modified -release tablet of claim 100 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is present at about 50% by weight of said control-releasing coat dry weight.

102. The modified-release tablet of claim 100 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is present at about 45% by weight of said control-releasing coat dry weight.

103. The modified-release tablet of any one of claims 100-102 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is selected from the group consisting of a cellulose ether, a cellulose ester, polyvinyl alcohol and any combination thereof.

104. The modified-release tablet of claim 103 wherein said water-insoluble water-permeable film forming polymer is a cellulose ether.

105. The modified-release tablet of claim 104 wherein said cellulose ether is selected from the group consisting of ethyl cellulose grade PR100, ethyl cellulose grade PR20 and any combination thereof.

106. The modified-release tablet of claim 105 wherein said cellulose ether is ethyl cellulose grade PR100.

107. The modified-release tablet of claim 72 wherein said plasticizer in said control-releasing coat is present from about 6% to about 30% by weight of said control-releasing coat dry weight.

108. The modified-release tablet of claim 107 wherein said plasticizer is said control-releasing coat is present at about 12% by weight of said control-releasing coat dry weight.

109. The modified-release tablet of claim 108 wherein said plasticizer is selected from the group consisting of polyols, organic esters, oils/glycerides and any combination thereof.

110. The modified-release tablet of claim 109 wherein said plasticizer is a polyol.

111. The modified-release tablet of claim 110 wherein said polyol is polyethylene glycol 1450.

112. The modified-release tablet of claim 72 wherein said water-soluble polymer is present from about 25% to about 50% by weight of said control-releasing coat dry weight.

113. The modified-release tablet of claim 112 wherein said water-soluble polymer is present at about 43% by weight of said control-releasing coat dry weight.

114. The modified-release tablet of claim **113** wherein said water-soluble polymer is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, and any combination thereof.

115. The modified-release tablet of claim **114** wherein said water-soluble polymer is polyvinylpyrrolidone.

116. The modified-release tablet of claim **72** wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is from about 3% to about 30% of the weight of the dry core weight.

117. The modified-release tablet of claim **116** wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is from about 13% to about 16% by weight of the dry core weight.

118. The modified-release tablet of claim **117** wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is from about 8% to about 10% by weight of the dry core weight.

119. The modified-release tablet of claim **117** wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is at about 15% by weight of the dry core weight.

120. The modified-release tablet of claim **118** wherein the weight gained after application of the control-releasing coat is at about 9% by weight of the dry core weight.

121. The modified-release tablet of claim **71** wherein said enteric polymer is methacrylic acid copolymer C.

122. The modified-release tablet of claim **121** wherein the polymer is Eudragit® L30 D-55.

123. The modified-release tablet of claim 75 wherein said plasticizer in said moisture barrier is selected from the group consisting of polyols, organic esters, oils/glycerides and any combination thereof.

124. The modified-release tablet of claim 123 wherein said plasticizer is a combination of an organic ester and polyol.

125. The modified-release tablet of claim 124 wherein said plasticizer combination is in a proportion of about 1 part organic ester to about 2 parts polyol.

126. The modified-release tablet of claim 125 wherein said organic ester is triethyl ester and said polyol is polyethylene glycol 1450.

127. The modified-release tablet of claim 75 wherein said permeation enhancer in said moisture barrier is selected from the group consisting of silicon dioxide, colloidal silicon, lactose, hydrophilic polymers, sodium chloride, aluminum oxide, colloidal aluminum oxide, silica, microcrystalline cellulose and any combination thereof.

128. The modified-release tablet of claim 127 wherein said permeation enhancer is silicon dioxide.

129. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride, polyvinyl alcohol, glyceryl behenate, wherein said bupropion hydrochloride is present at least at about 94% by weight of the core dry weight, said polyvinyl alcohol is present at about 3% by weight of the core dry weight, and said glyceryl behenate is present at about 3% by weight of each core dry weight;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising ethyl cellulose grade PR 100, polyethylene glycol 1450, and polyvinylpyrrolidone, wherein said ethyl cellulose grade PR 100 is present from about 45% to about 50% by weight of the control-releasing coating dry weight, said

polyethylene glycol 1450 is present at about 12% by weight of the control-releasing coating dry weight, and said polyvinylpyrrolidone is present from about 25% to about 50% of the control-releasing coat dry weight, wherein the amount of said control-releasing coat applied is from about 9% to about 15% by weight of the dry tablet core; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of 1 part triethyl citrate to 2 parts polyethylene glycol 1450, and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight;

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 5% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 4 hours, about 32% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 8 hours, about 74% of the bupropion hydrochloride content is released and after about 16 hours no less than about 99% of the bupropion hydrochloride content is released.

130. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl

citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and wherein said modified-release tablet when administered to a patient in need of such administration in the fasted state provides a C_{max} of bupropion in the blood plasma at between about 3 hours and about 8 hours (T_{max}) after administration of the modified-release tablet.

131. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and wherein said modified-release tablet when administered to a patient in need of such administration in the fasted state provides a C_{max} of bupropion in the blood plasma at about 5 hours (T_{max}) after administration of the modified-release tablet.

132. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and wherein said modified-release tablet when administered to a patient in need of such administration in the fasted state provides a C_{max} of bupropion ranging from about 60 ng/ml to about 280 ng/ml in the blood plasma at about 5 hours (T_{max}) after administration of a once daily 300 mg dose of said modified-release bupropion hydrochloride tablet or a 2 x 150 mg dose once daily of said modified-release bupropion hydrochloride tablet.

133. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl

citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and wherein said modified-release tablet when administered to a patient in need of such administration in the fasted state exhibits a blood plasma concentration profile for bupropion as shown in Figure 3A after administration of a once daily 300 mg dose of said modified-release bupropion hydrochloride tablet or a 2 x 150 mg dose once daily of said modified-release bupropion hydrochloride tablet.

134. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble, water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and wherein said modified-release tablet when administered to a patient in need of such administration in the fasted state exhibits an $AUC_{(0-t)}$ for bupropion from about 800 ng.hr/ml to about 2850 ng.hr/ml after administration of a once daily 300 mg dose of said modified-release bupropion

hydrochloride tablet or a 2 x 150 mg dose once daily of said modified-release bupropion hydrochloride tablet.

135. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and wherein said modified-release tablet when administered to a patient in need of such administration in the fasted state exhibits an $AUC_{(0\text{-}inf)}$ for bupropion from about 840 ng.hr/ml to about 3000 ng.hr/ml after administration of a once daily 300 mg dose of said modified-release bupropion hydrochloride tablet or a 2 x 150 mg dose once daily of said modified-release bupropion hydrochloride tablet.

136. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet when administered as a 2 x 150 mg dose once daily or a 300 mg dose once daily to a patient in need of such administration in the fasted state is bioequivalent to Zyban®/Wellbutrin®SR.

137. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight;

wherein said modified-release tablet administered as a 2 x 150 mg dose once daily or a 300 mg dose administered once daily to a patient in need of such administration does not exhibit a food effect.

138. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable salt of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight;

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and wherein a single dose of said modified-release tablet when administered to a patient in need of such administration in the fasted or fed state exhibits mean plasma concentration-time curves as shown in Figure 4A.

139. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl

citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet when administered as a 300 mg dose once daily to a patient in need of such administration in the fasted state is bioequivalent to Wellbutrin ® tablets administered 1 x 300 mg (t.i.d) at steady state.

140. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said modified-release tablet when administered as a 300 mg dose once daily to a patient in need of such administration in the fasted state is bioequivalent to Zyban® administered 1 x 150 mg twice daily (b.i.d.) at steady state.

141. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein the moisture content is no more than about 0.4 % in said tablet when stored at 40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH in an open dish after about 10 days.

142. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said tablet contains at least about 95% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 12 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

143. The tablet of claim 142 wherein said tablet contains at least about 97% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 12 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

144. The tablet of claim 142 wherein said tablet contains at least about 98% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 12 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

145. The tablet of claim 142 wherein said tablet contains at least about 99% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 12 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

146. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein the moisture content is no more than about 1% in said tablet when stored at 40°C ± 2°C/75%RH ± 5%RH after storage for about 6 months.

147. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride and conventional excipients;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising a water-insoluble water-permeable film-forming polymer, a plasticizer and a water-soluble polymer, and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising, methacrylic acid copolymer, polyethylene glycol 1450, triethyl citrate and silicon dioxide, wherein said methacrylic acid copolymer is present at about 66% by weight of said moisture barrier dry weight, said polyethylene glycol 1450 and triethyl citrate is present at about 10% by weight of said moisture barrier dry weight in a proportion of about 1 part triethyl citrate to about 2 parts polyethylene glycol 1450 and said silicon dioxide is present at about 25% by weight of said moisture barrier dry weight, wherein the amount of the said moisture barrier applied is no more than about 2.5% of the tablet dry weight,

wherein said tablet contains at least about 95% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 18 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

148. The tablet of claim 147 wherein said tablet contains at least about 97% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 18 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

149. The tablet of claim 147 wherein said tablet contains at least about 98% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 18 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

150. The tablet of claim 147 wherein said tablet contains at least about 99% undegraded bupropion hydrochloride after storage for 18 months at about 25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH.

151. The modified-release tablet of claims 18, 30, 36, 41, 46, 52, 56, 60, 66, 69, 71, 90, 101, 108, 112, 119, or 141-150, wherein said tablet contains 150 mg of bupropion hydrochloride.

152. The modified-release tablet of claims 18, 31, 36, 42, 48, 53, 56, 60, 66, 69, 71, 90, 102, 108, 113, 120, or 141-150, wherein said tablet contains 300 mg of bupropion hydrochloride.

153. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising about 150 mg of bupropion hydrochloride, about 5.3 mg polyvinyl alcohol, about 4.7 mg glyceryl behenate;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising about 12 mg ethyl cellulose grade PR 100, about 3 mg polyethylene glycol 1450, and about 9 mg polyvinylpyrrolidone, wherein about 24 mg of the control releasing coat is applied onto said core; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising about 4.6 mg methacrylic acid copolymer, about 0.46 mg polyethylene glycol 1450, about 0.23 mg triethyl citrate and about 1.72 mg silicon dioxide, wherein about 7 mg of the moisture barrier is applied onto the control releasing coated cores, and

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 5% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 4 hours, about 32% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 8 hours, about 74% of the bupropion hydrochloride content is released and after about 16 hours no less than about 99% of the bupropion hydrochloride content is released.

154. A modified-release tablet comprising:

(i) a core comprising about 300 mg of bupropion hydrochloride, about 10.6 mg polyvinyl alcohol, about 9.4 mg glyceryl behenate;

(ii) a control-releasing coat surrounding said core, said control-releasing coat comprising about 13.1 mg ethyl cellulose grade PR 100, about 3.6 mg polyethylene

glycol 1450, and 12.4 mg polyvinylpyrrolidone, wherein about 29 mg of the control releasing coat is applied onto said core; and

(iii) a moisture barrier surrounding said control-releasing coat, said moisture barrier comprising about 6.9 mg methacrylic acid copolymer, about 0.7 mg polyethylene glycol 1450, 0.35 mg triethyl citrate and about 2.6 mg silicon dioxide, wherein about 10.5 mg of the moisture barrier is applied onto the control releasing coated cores, and

wherein said modified-release tablet is bioequivalent and exhibits a dissolution profile such that after about 2 hours about 5% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 4 hours, about 32% of the bupropion hydrochloride content is released, after about 8 hours, about 74% of the bupropion hydrochloride content is released and after about 16 hours no less than about 99% of the bupropion hydrochloride content is released.

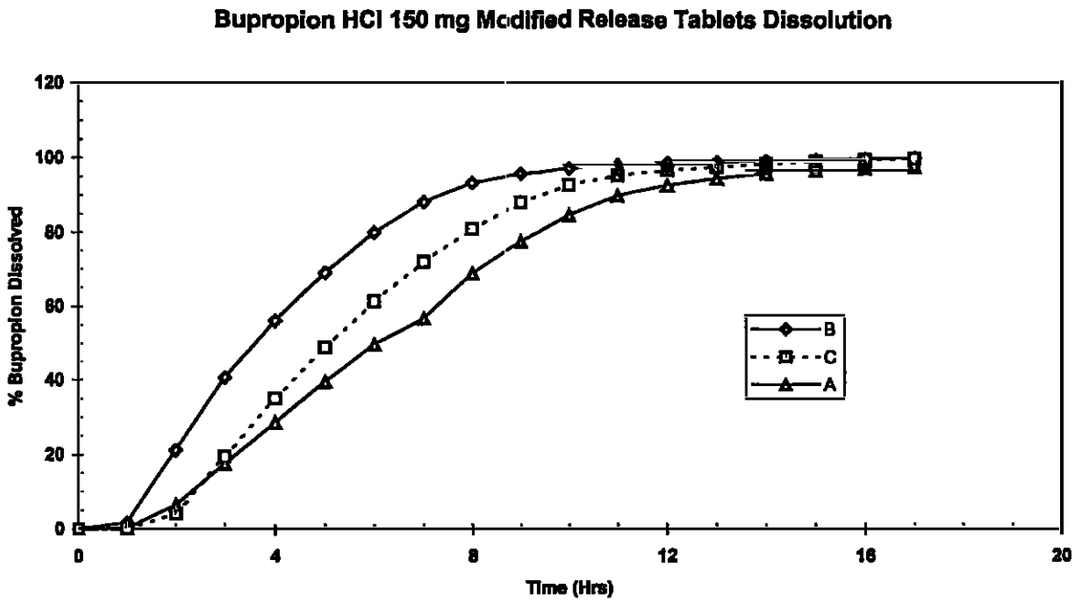


FIGURE 1A

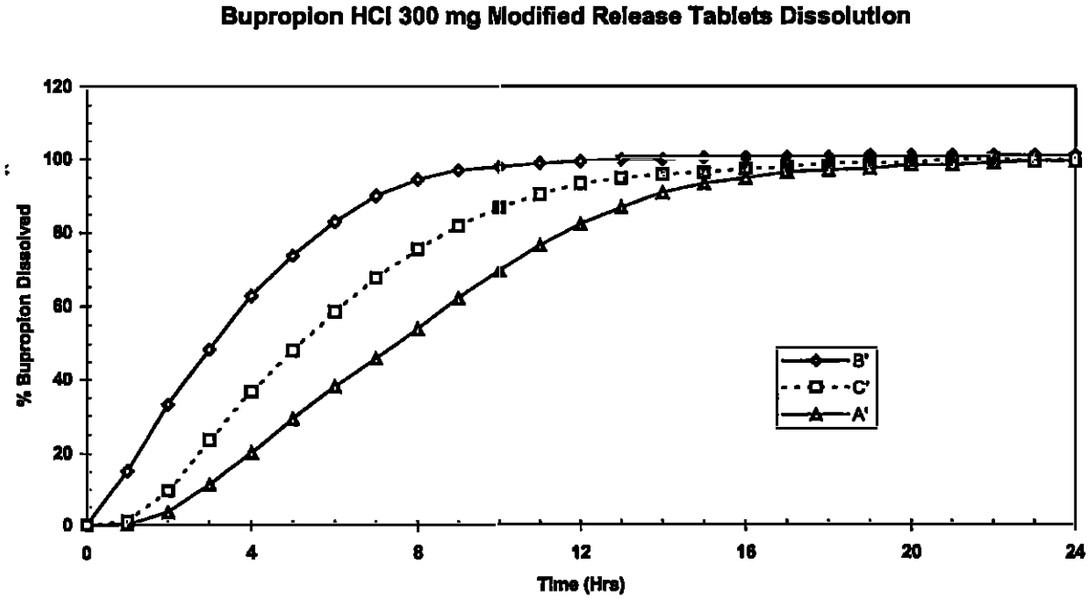


FIGURE 1B

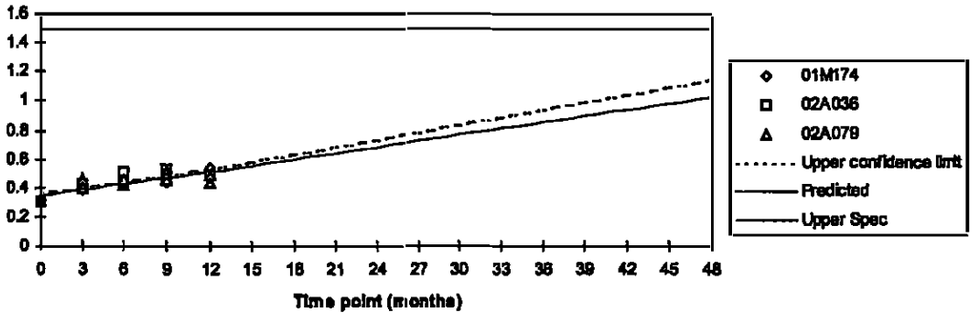


FIGURE 2A

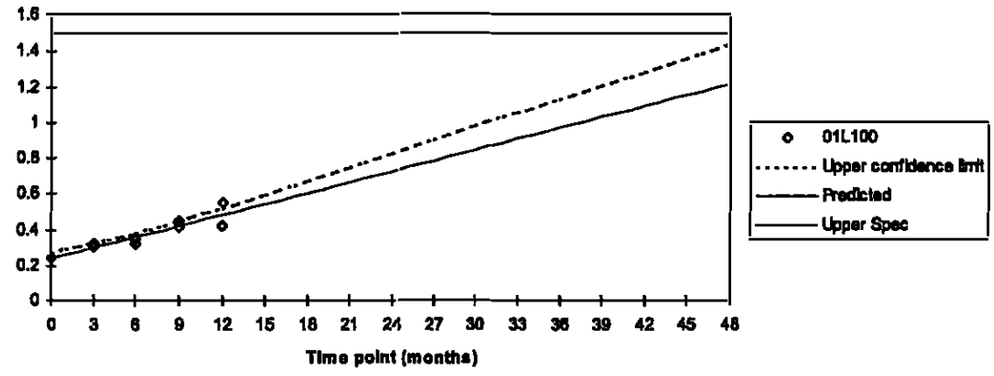


FIGURE 2B

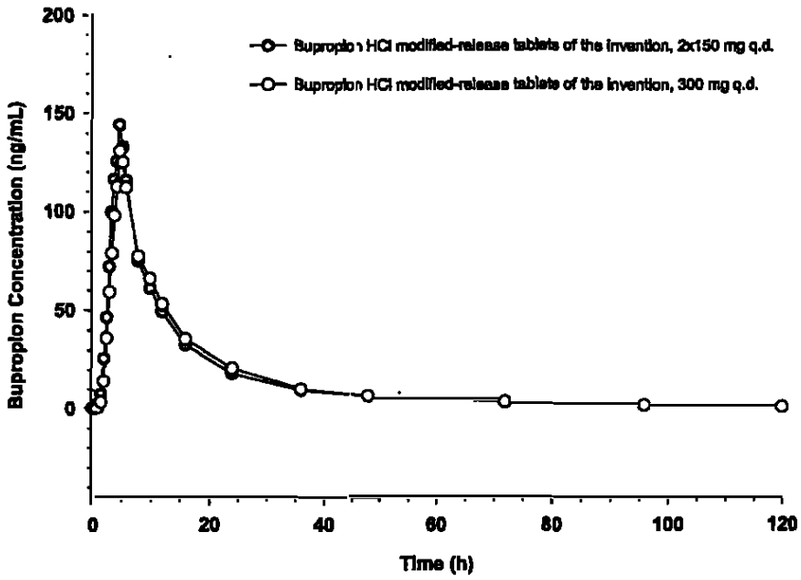


FIGURE 3A

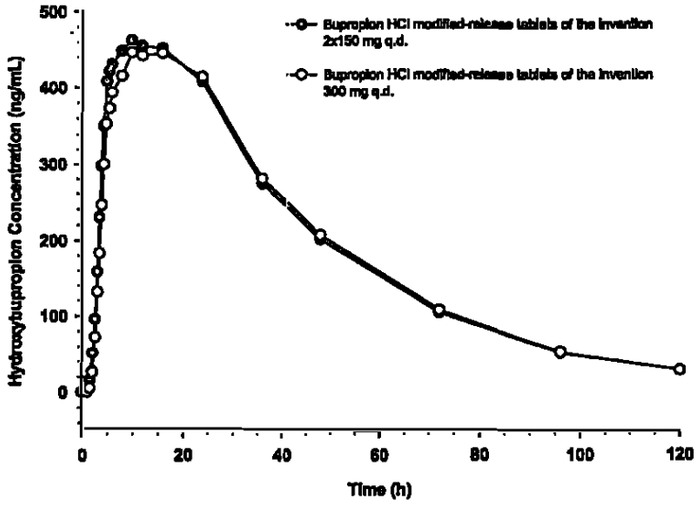


FIGURE 3B

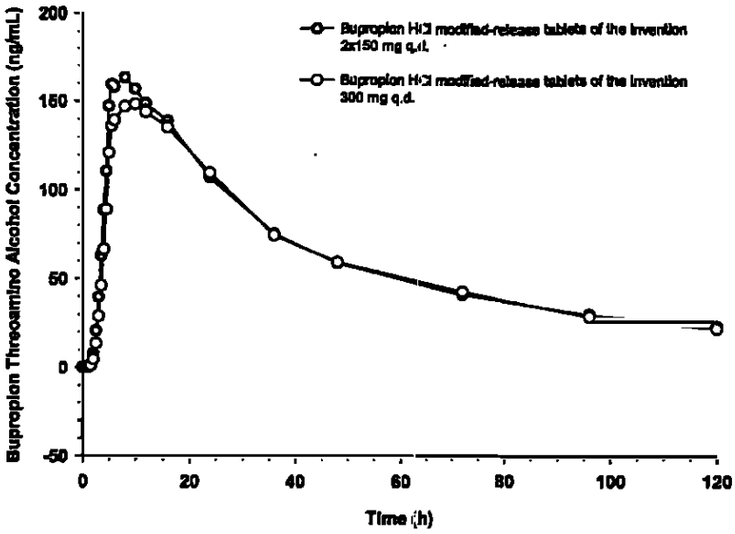


FIGURE 3C

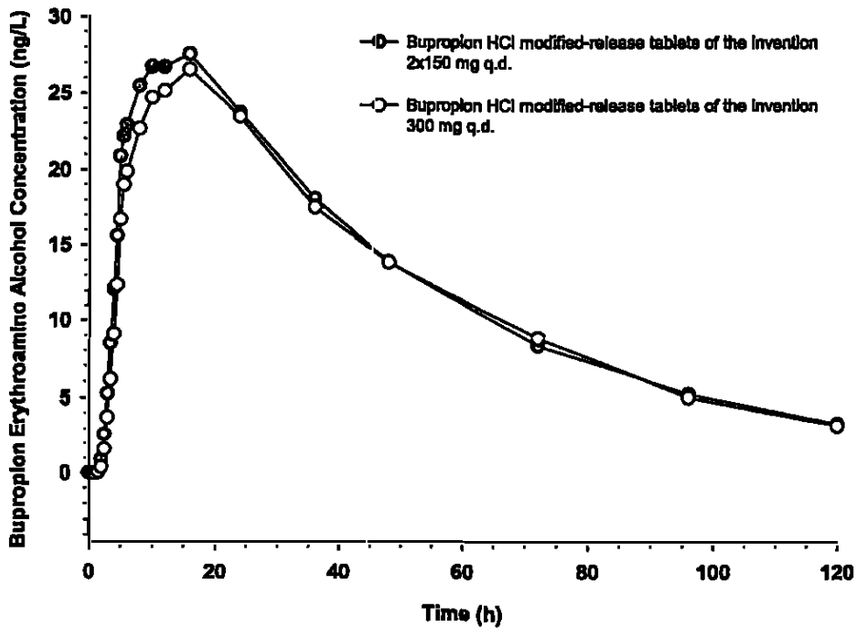


FIGURE 3D

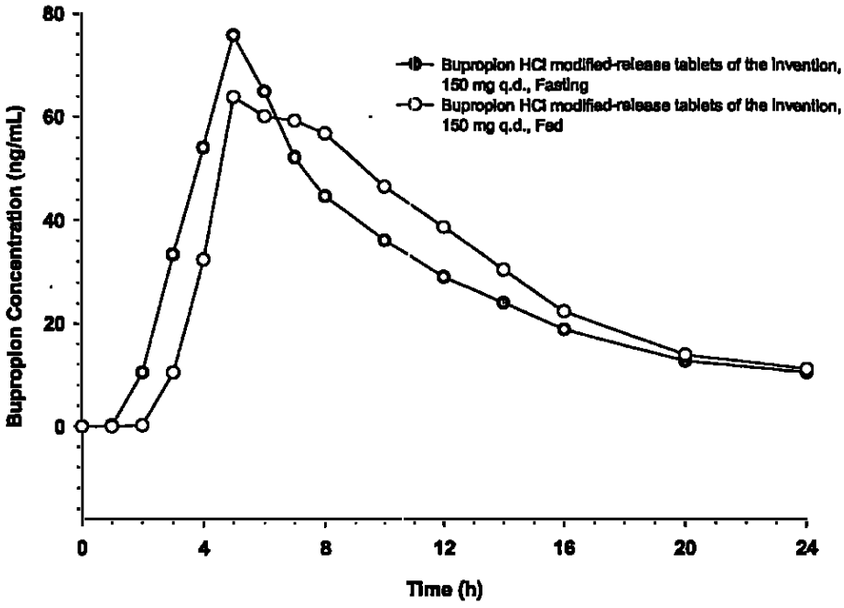


FIGURE 4A

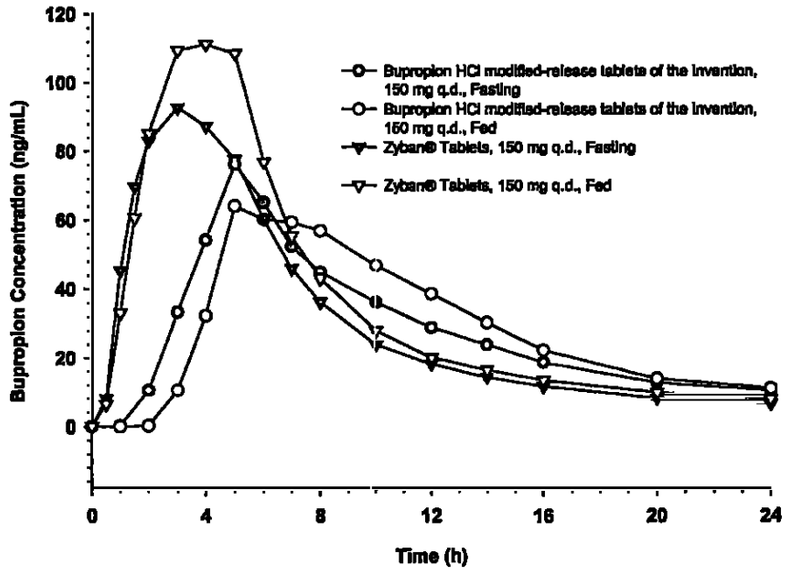


FIGURE 4B

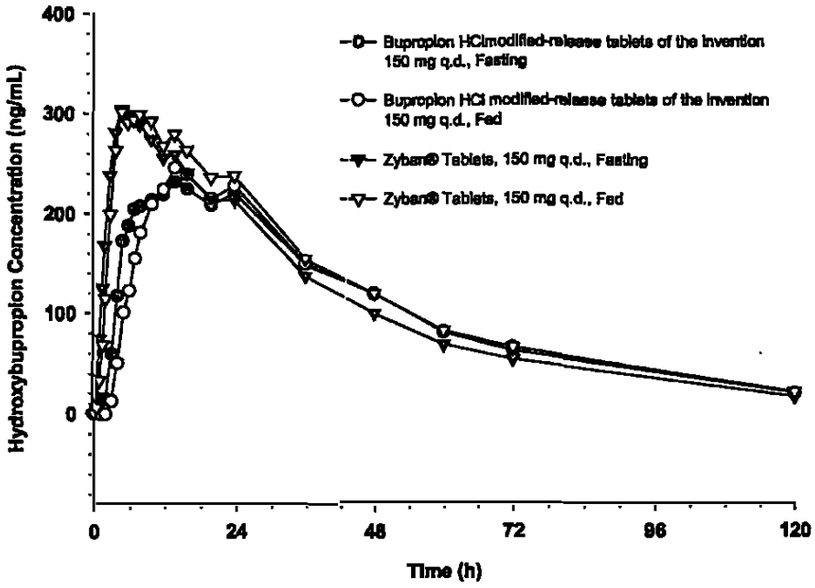


FIGURE 4C

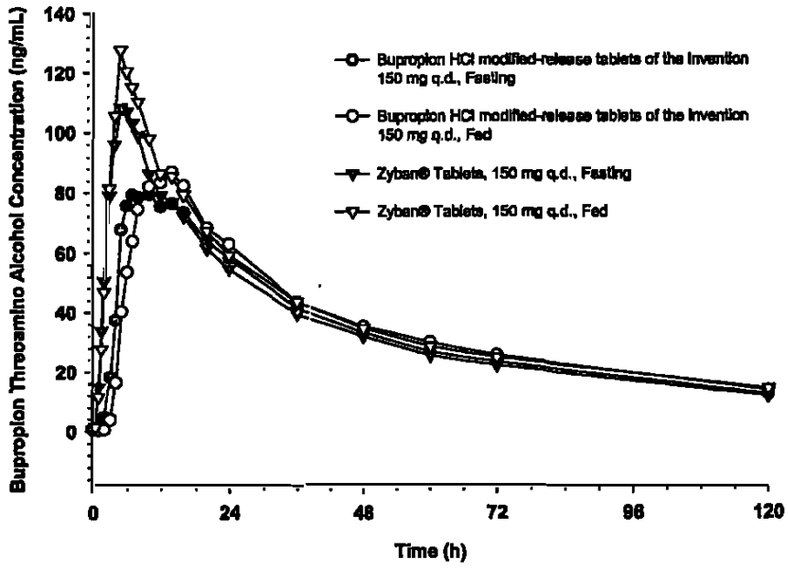


FIGURE 4D

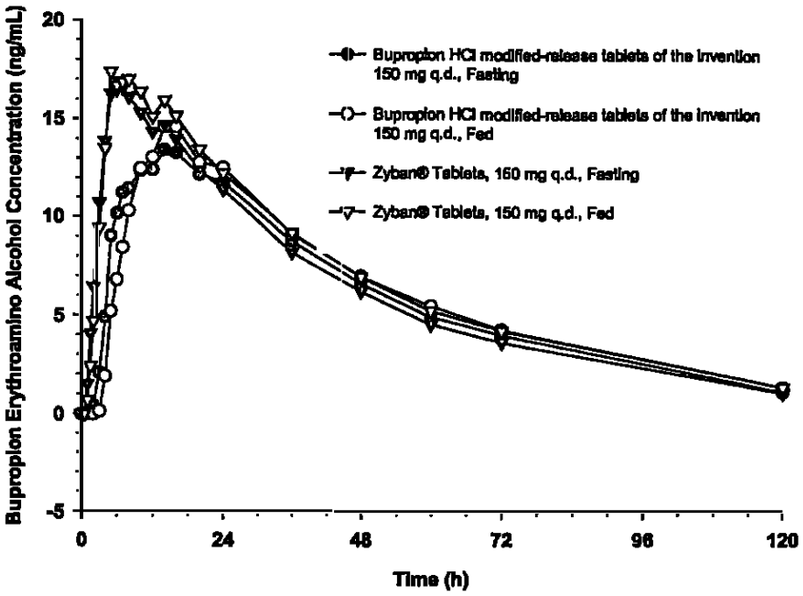


FIGURE 4E

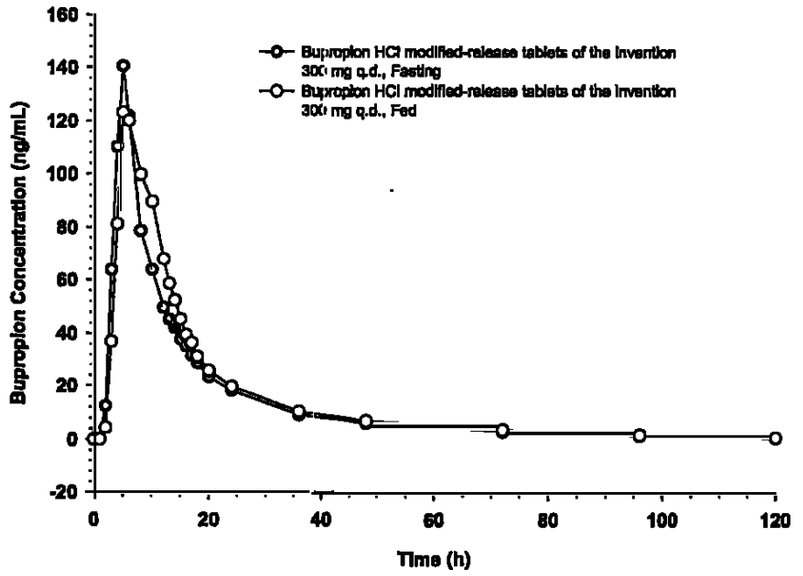


FIGURE 5A

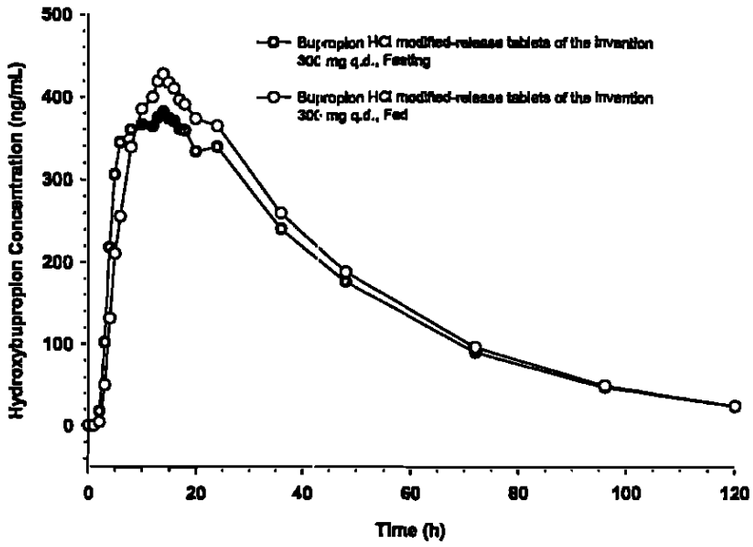


FIGURE 5B

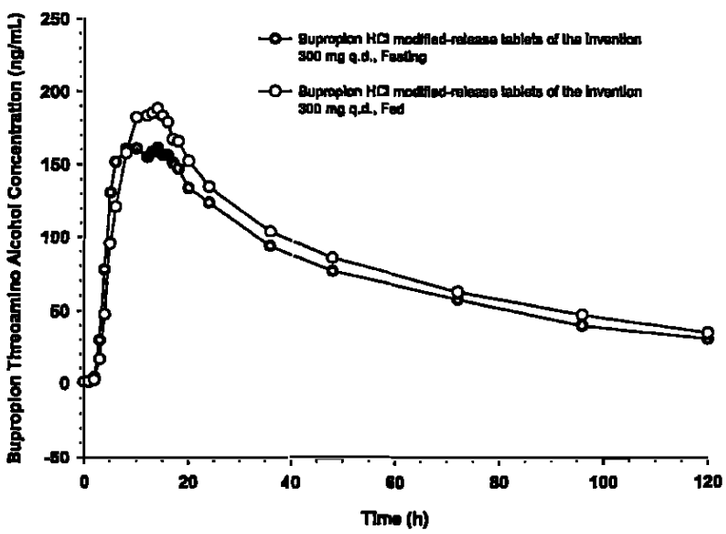


FIGURE 5C

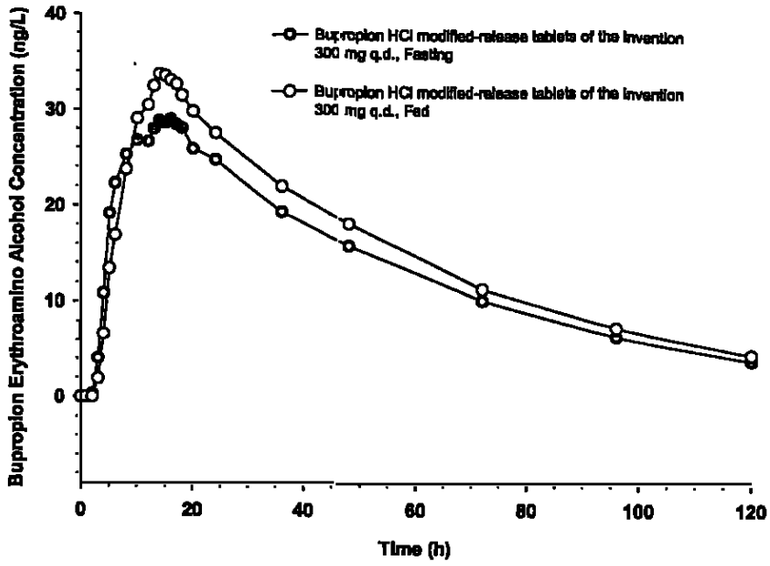


FIGURE 5D

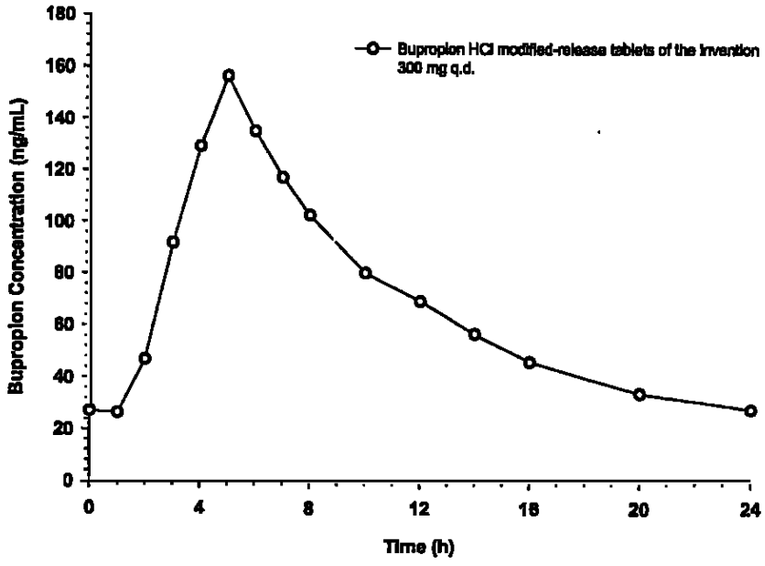


FIGURE 6A

130

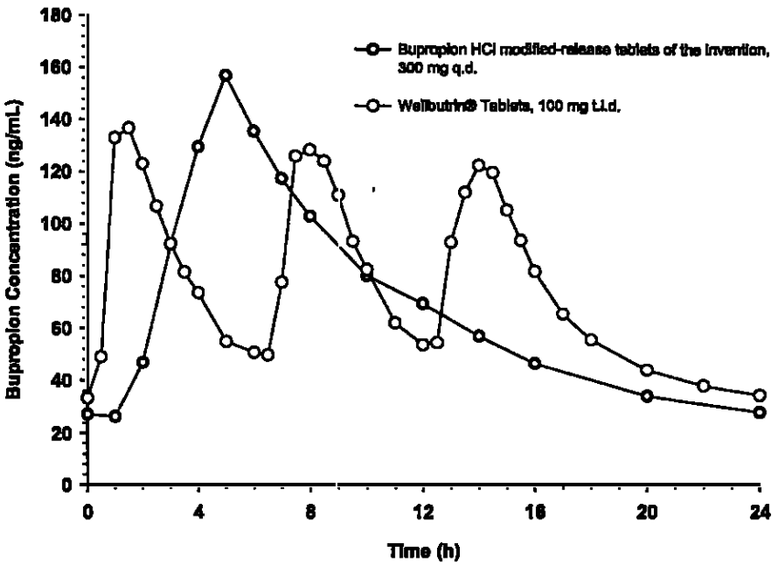


FIGURE 6B

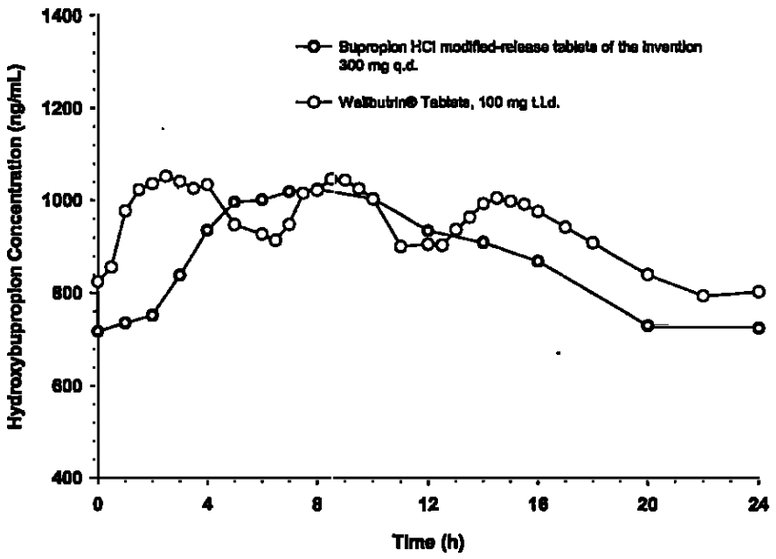


FIGURE 6C

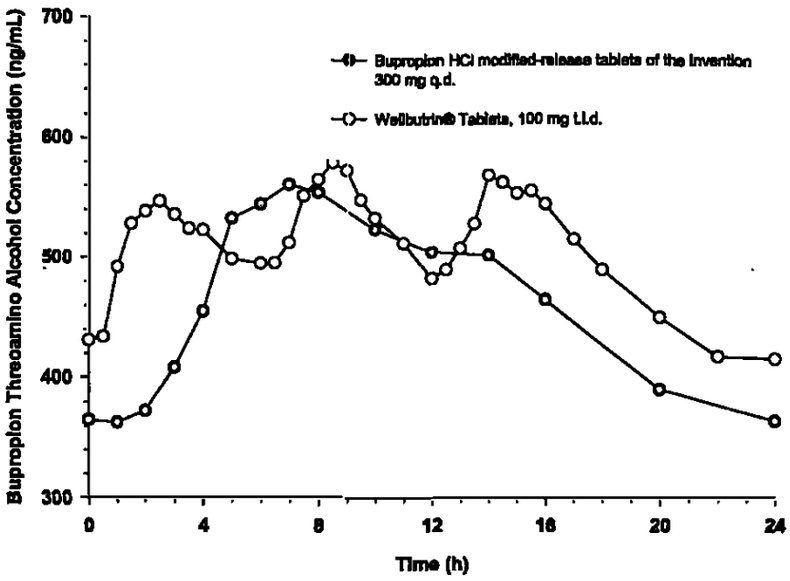


FIGURE 6D

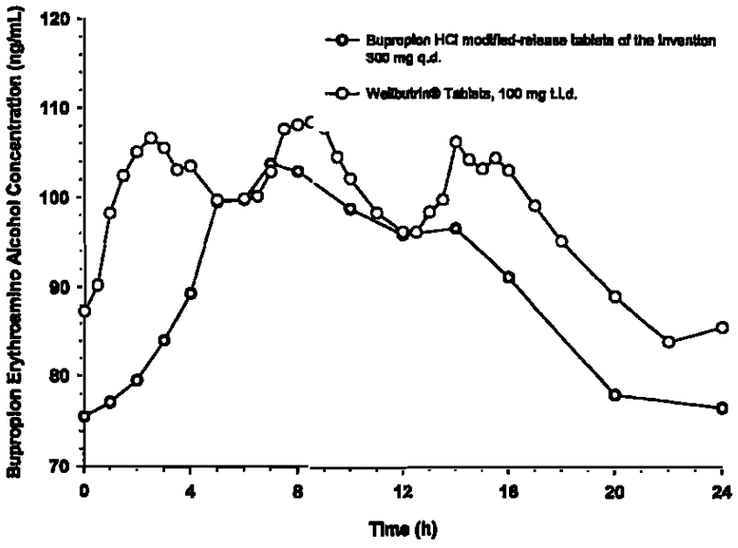


FIGURE 6E

132

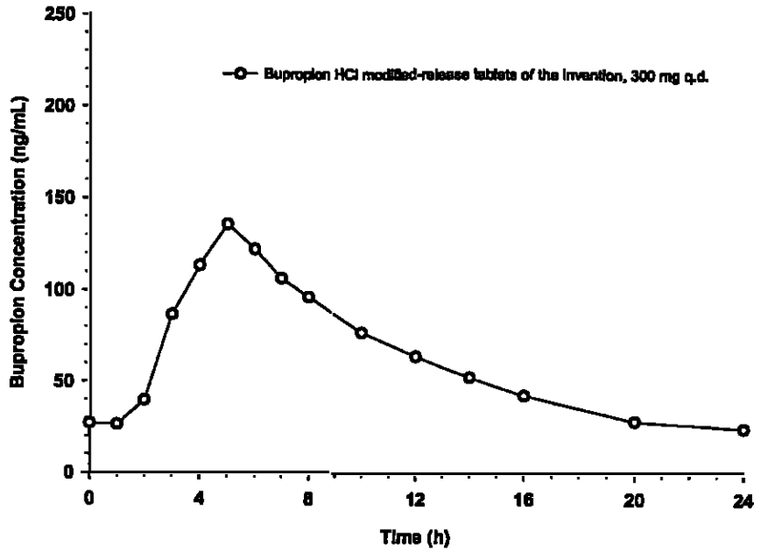


FIGURE 7A

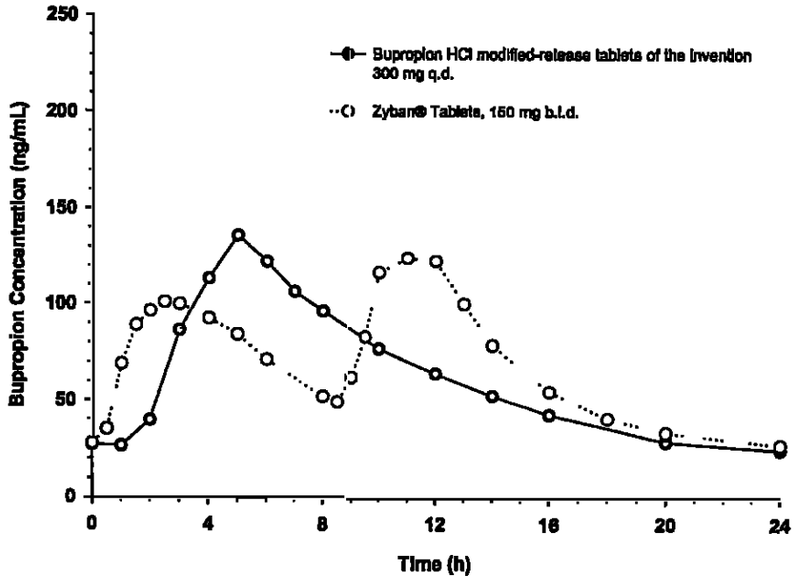


FIGURE 7B

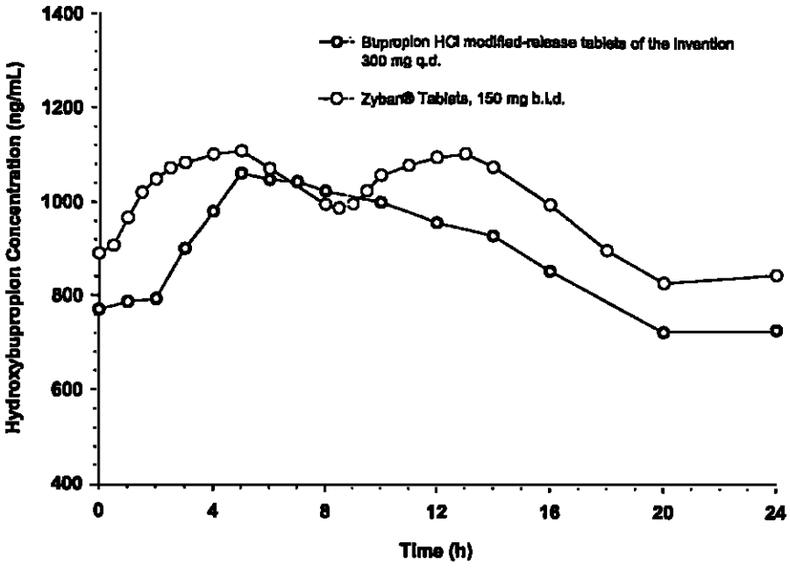


FIGURE 7C

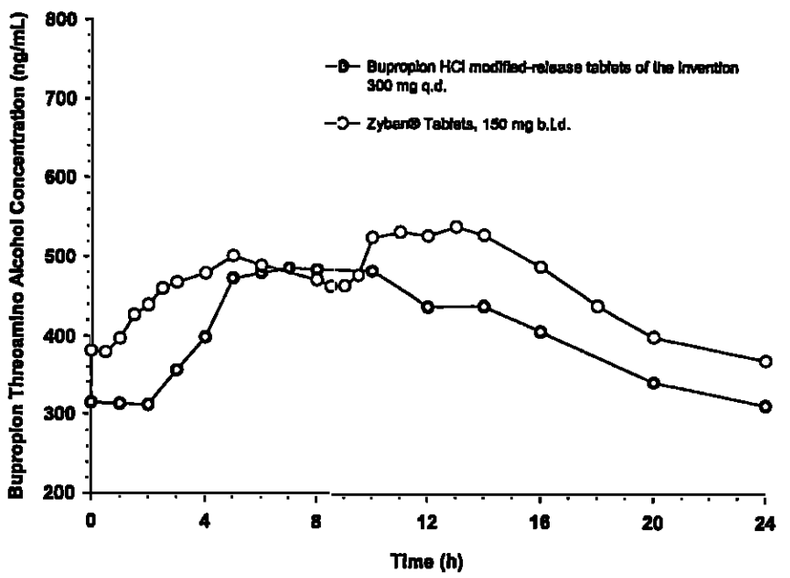


FIGURE 7D

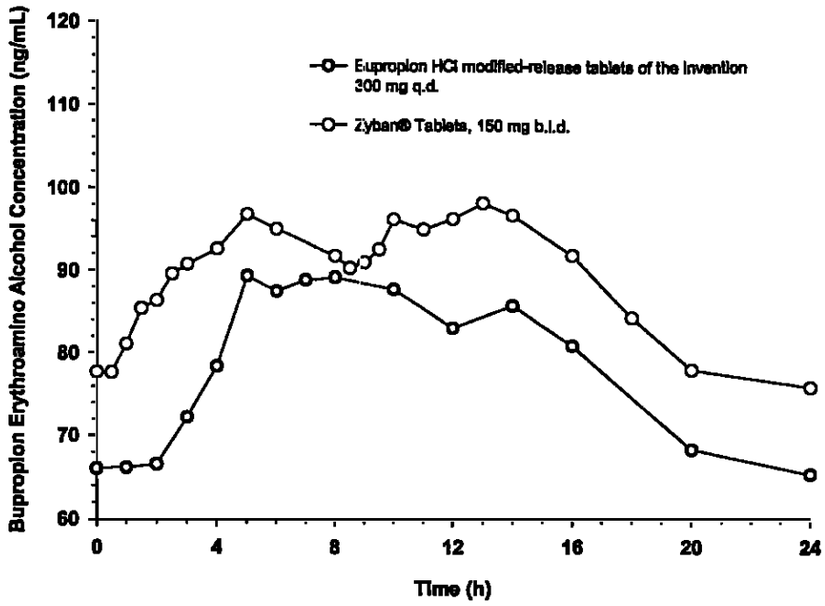

Bupropion Erythroamino Alcohol Concentration (ng/mL)
120
110
100
90
80
70
60
0
4
8
12
16
20
24
Time (h)
Bupropion HCl modified-release tablets of the invention 300 mg q.d.
Zyban® Tablets, 150 mg b.i.d.

FIGURE 7E

135

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/24700

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 9/22, 9/32, 9/36
US CL : 424/468, 480, 482
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 424/468, 480, 482

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,033,686 A (SETH) 07 March 2000, see examples 1-11, claims 1-35.	1, 2, 5, 54-150, 153-154

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 February 2004 (06.02.2004)

Date of mailing of the international search report
18 FEB 2004

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer
Jacqueline M Spear

Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/24700

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claim Nos.: 3, 4, 6-53, 151-152
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/24700

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
WEST, search terms: coated bupropion, enteric, bupropion dissolution profile, modified or sustained or delayed or controlled release bupropion

TABLETA DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE CLORHIDRATO DE BUPROPION

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a una tableta de liberación modificada de sales de bupropion aceptables para uso farmacéutico, preferiblemente clorhidrato de bupropion.

ANTECEDENTES

[0002] El bupropion es un antidepresivo que químicamente no está relacionado con los inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRIs), tricíclicos o tetracíclicos, ni con otros agentes antidepresivos conocidos. La droga se asemeja a un psicoestimulante en términos de su perfil neuroquímico y de comportamiento *in vivo*, pero en humanos no produce de manera confiable efectos similares a los de un estimulante a las dosis que se prescriben en uso clínico. Su estructura se asemeja mucho a la del dietilpropion y se relaciona con las feniletilaminas. Se denomina clorhidrato de (±)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanona y por su nombre genérico clorhidrato de anfebutamona. El clorhidrato de bupropion se puede obtener comercialmente como una forma de liberación inmediata (Wellbutrin®) y una forma de liberación sostenida (Wellbutrin® SR y Zyban®). Ambos, Wellbutrin® SR y Zyban® son química y farmacéuticamente idénticos.

[0003] El mecanismo neuroquímico del efecto antidepresivo del bupropion no se conoce bien. El bupropion no inhibe la monoamina oxidasa. El bupropion afecta a los químicos dentro del cerebro que usan los nervios para enviarse mensajes entre sí. Dichos mensajeros químicos se denominan neurotransmisores. Los neurotransmisores que liberan los nervios son

absorbidos nuevamente por los nervios que lo liberaron para ser reutilizados (esto se denomina reabsorción). Muchos expertos creen que la depresión es causada por un mal balance entre las cantidades de neurotransmisores que se liberan. Se cree que el bupropion trabaja inhibiendo la reabsorción de los neurotransmisores dopamina, serotonina, y norepinefrina, una acción que da como resultado que haya más dopamina, serotonina, y norepinefrina disponibles para transmitir mensajes a otros nervios. Por lo tanto, el bupropion es único porque su efecto principal es sobre la dopamina, un efecto que no es compartido por los SSRIs (por ejemplo paroxetina (Paxil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®)) o los antidepresivos tricíclicos o TCAs (por ejemplo amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), o desipramina (Norpramin®)).

[0004] Wellbutrin® y Wellbutrin® SR se utilizan para gestionar la depresión. Zyban® se ha aprobado como una ayuda para pacientes que desean dejar de fumar. Wellbutrin®, la formulación de bupropion de liberación inmediata, se dosifica tres veces al día, preferiblemente con 6 o más horas entre dosis. Para los pacientes que requieren más de 300mg de bupropion por día, cada dosis no debería ser mayor de 150mg. Esto requiere administrar las tabletas por lo menos 4 veces al día con por lo menos 4 horas entre dosis. La formulación de liberación inmediata da como resultado una liberación de más del 75% del bupropion en el medio de disolución en aproximadamente 45 minutos, y uno de los efectos secundarios principales del bupropion ha sido la incidencia de ataques, que en parte parecen estar fuertemente asociados con la liberación inmediata del bupropion en el sistema. Por lo tanto, se desarrollaron productos de liberación sostenida para evitar la incidencia de

140

ataques. Los productos de liberación sostenida se dosifican dos veces al día.

[0005] En general, el cumplimiento del paciente es un problema con las medicaciones que requieren un régimen de dosificación múltiple y es especialmente problemático con individuos deprimido. Aunque las formulaciones de liberación sostenida han simplificado el régimen de dosificación y han aumentado el cumplimiento del paciente, el régimen de dosificación se puede simplificar aún más y se puede mejorar el cumplimiento del paciente del régimen de dosificación. El desarrollo de una formulación de bupropion de liberación modificada para suministrar una vez al día estable aprobada puede ser un avance en el arte.

[0006] Se han descrito Formas de bupropion en tabletas de liberación sostenida. En la Patente de los EE.UU. No. 4.687.660 del arte anterior se revela una tableta formada por un núcleo y un recubrimiento, donde el núcleo comprende clorhidrato de bupropion junto con excipiente(s) y opcionalmente un agente mejorador osmótico y donde el recubrimiento comprende un polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua (como por ejemplo acetato de celulosa), un agente formador de poros (como por ejemplo lactosa y carbonato de sodio impalpables), y opcionalmente uno de los denominados agentes mejoradores de la permeabilidad al agua (como por ejemplo polietilenglicol) y nuevamente opcionalmente un plastificante.

[0007] Las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.358.970 y 5.427.798 describen una formulación de liberación sostenida de clorhidrato de bupropion basado en la tecnología de matrices. El término matriz se refiere a una tableta donde la droga está incluida en un excipiente que forma un núcleo que no se desintegra que se denomina una matriz. La difusión de la droga ocurre a través

de dicho núcleo. Como el clorhidrato de bupropion es inestable, el producto descrito en las anteriores dos patentes requiere un estabilizante para conseguir una estabilidad suficiente. Dicho estabilizante es un compuesto ácido, preferiblemente clorhidrato de cistina. La principal desventaja de los sistemas de matriz es que en general muestran un perfil de liberación de primer orden. Es decir, inicialmente las partículas de droga que se localizan en la superficie de la tableta se disolverán y la droga se liberará rápidamente. Luego, las partículas de droga que están a distancias sucesivamente crecientes de la superficie de la tableta se disolverán y liberarán la droga por difusión a través de los poros hacia el exterior de la tableta. Por lo tanto, la distancia de difusión de la droga aumentará a medida que procede el proceso de liberación. Normalmente se prefiere obtener un perfil de liberación de orden cero o cercano al orden cero más que un perfil de liberación de primer orden. Un sistema de liberación de orden cero proporciona una tasa de liberación constante de la droga durante un determinado período de tiempo. Los mismos se utilizan en principio para drogas con vidas medias cortas de tal manera que se puedan mantener niveles en sangre constantes de los compuestos droga activos con menores dosis.

[0008] La Patente de los EE.UU. No. 6.589.553 y la Publicación Internacional No. WO 02/062299 describen supuestamente una formulación de cápsulas para tomar una vez al día con dos poblaciones de pelets recubiertos, cada uno de los cuales libera clorhidrato de bupropion a un pH diferente. Una de las poblaciones de pelets se recubre para liberar la droga a un pH que corresponde aproximadamente a 4,8 y menos. Se espera que la liberación de la droga desde dicha población de pelets ocurra en el tracto gastrointestinal

superior. La otra población de pelets se recubre para liberar la droga a un pH de 7 y mayor. Se espera que la liberación de bupropion desde dicha población ocurra en el tracto gastrointestinal inferior. En un ejemplo que se muestra, la biodisponibilidad relativa de bupropion a Zyban® fue de solamente 40% en términos de la relación de C_{max} y solamente 80% en términos de relación de AUC_{0-inf}. En otro ejemplo que se muestra, la biodisponibilidad relativa de bupropion a Zyban® fue de solamente 48% y 59% en términos de C_{max} y AUC_{0-Inf}. Las referencias describen además la introducción de una tercera población de pelets activos no recubiertos, que supuestamente dan como resultado una modificación adicional y mejoran la liberación del bupropion. En base al perfil de concentración media en plasma-tiempo que se muestra en las Figuras 3 y 4 de dichas referencias no es evidente que la introducción de los pelets activos no recubiertos pueda dar como resultado una formulación bioequivalente para suministrar una vez al día (el producto de referencia es Zyban®). Además, ninguna de las dos referencias presenta ningún dato sobre estabilidad de la droga.

[0009] La Patente de los EE.UU. No. 6.033.686 describe una tableta de liberación controlada, libre de estabilizante y libre de agente formador de poros que comprende un núcleo que consiste esencialmente en clorhidrato de bupropion, un aglutinante y un lubricante; y un recubrimiento que comprende un polímero formador de película, insoluble en agua, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua. El producto que se obtiene de la patente '686 es un producto para dosificar dos veces al día.

[0010] Las Patentes de los EE.UU. Nos. 6.096.341 y 6.143.327 se relacionan ambas con una formulación de liberación retardada de clorhidrato de

bupropion. La patente '341 proporciona una tableta de liberación controlada, libre de estabilizante y libre de agente formador de poros que comprende un núcleo que consiste esencialmente en clorhidrato de bupropion, un aglutinante y un lubricante; y un recubrimiento que consiste esencialmente en un polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua. La patente '327 proporciona una tableta de liberación controlada, libre de estabilizante y libre de agente formador de poros que comprende un núcleo que consiste esencialmente en clorhidrato de bupropion, un aglutinante y un lubricante; y un recubrimiento para controlar la liberación que consiste esencialmente en un polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua y un segundo recubrimiento que consiste esencialmente en un polímero metacrílico y un plastificante. Sin embargo, la formulación según se describe en la patente '327 no satisface las normativas sobre bioequivalencia de la FDA (véase el Ejemplo 8 de la presente).

[0011] Actualmente no hay aprobada ninguna forma de dosificación de bupropion estable para suministrar una vez al día que se pueda obtener comercialmente. Por lo tanto, existe la necesidad de una formulación bioequivalente de bupropion estable para suministrar una vez al día o una sal del mismo aceptable para uso farmacéutico.

DEFINICIONES

[0012] La USP define las "formas de dosificación de liberación modificada" como aquellas cuyas características de liberación de la droga durante el transcurso del tiempo y/o posición se seleccionan de manera de

conseguir objetivos terapéuticos o convenientes que no ofrecen las formas convencionales. Una forma de dosificación de liberación extendida permite reducir a la mitad la frecuencia de dosificación o aumentar en cumplimiento del paciente o rendimiento terapéutico. La USP considera que los términos liberación controlada, liberación prolongada y liberación sostenida son sinónimos de liberación extendida. Por lo tanto, los términos "liberación modificada", "liberación controlada", "liberación prolongada", "liberación extendida", y "liberación sostenida" se utilizan aquí como sinónimos.

[0013] El término "sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico" incluye sales que un paciente tolera fisiológicamente. Dichas sales se preparan típicamente a partir de ácidos o bases inorgánicos y/o ácidos o bases orgánicos. Aquellos con una experiencia normal en el arte conocen bien los ejemplos de dichos ácidos y bases. La invención contempla en particular el uso de clorhidrato de bupropion, aunque el uso de otras sales aceptables para uso farmacéutico se encuentra dentro del alcance de la invención. El término "cantidad efectiva" según se usa aquí significa una "cantidad efectiva para uso farmacéutico". Una "cantidad efectiva para uso farmacéutico" es la cantidad de la sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, que es suficiente para suscitar una respuesta biológica apreciable cuando se administra a un paciente. Se apreciará que la dosis terapéutica precisa dependerá de la edad y condición del paciente y de la naturaleza de la condición que se desea tratar y quedará librada a la discreción del médico que lleva adelante el tratamiento.

[0014] Según se usa aquí, el término "barrera de humedad" es aquello que impide o retarda la absorción de humedad. Se sabe que el clorhidrato de bupropion es altamente higroscópico y, como tal, es relativamente inestable y

susceptible de sufrir descomposición durante el transcurso del tiempo especialmente en condiciones alta humedad. La proporción de los componentes de la barrera de humedad y la cantidad de la barrera de humedad que se aplica sobre el recubrimiento para controlar la liberación es tal que la barrera de humedad no entra dentro de la definición y los requisitos de la USP para un recubrimiento entérico. Preferiblemente, la barrera de humedad comprende un polímero entérico y/o acrílico, preferiblemente un polímero acrílico, opcionalmente un plastificante, y un intensificador de permeación. El intensificador de permeación es una sustancia hidrofílica, que deja entrar el agua sin ruptura física del recubrimiento. La barrera de humedad puede contener además otros excipientes inertes convencionales, que pueden mejorar el proceso de la formulación de liberación modificada que se describe aquí.

[0015] Según se usa aquí, "impurezas totales" significa todos los productos de degradación que se obtienen de la degradación del clorhidrato de bupropion. Los "productos de degradación" incluyen aquellos de la lista en la página 281 de la 26ª edición de la USP y cualquier otro producto de degradación que pueda aparecer como picos en un cromatograma durante el ensayo.

[0016] Las tabletas de liberación modificada que comprende la invención son bioequivalentes a las tabletas Wellbutrin® o Zyban®/Wellbutrin® SR. El término "bioequivalente" significa la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y extensión con que el ingrediente activo o la unidad activa en los equivalentes o alternativas farmacéuticos farmacéuticas queda disponible en el sitio de acción de la droga cuando se administra con la misma dosis molar en

condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente. Si existe una diferencia intencional en la tasa (por ejemplo, en ciertas formas de dosificación de liberación extendida), ciertas alternativas o equivalentes farmacéuticos se pueden considerar bioequivalentes si no hay una diferencia significativa en la extensión con que la unidad o ingrediente activo de cada producto queda disponible en el sitio de acción de la droga. Eso se aplica solamente si la diferencia en la tasa con que el unidad o ingrediente activo queda disponible en el sitio de acción de la droga es intencional y se ve reflejado en la etiqueta propuesta, ni es esencial para conseguir concentraciones efectivas de droga en el cuerpo con el uso crónico, y no se considera que para la droga sea significativo desde el punto de vista médico.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0017] La presente invención se refiere a una tableta de liberación modificada de una sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, preferiblemente clorhidrato de bupropion. La ventaja de las tabletas de liberación modificada de la invención que no brindan las tabletas Wellbutrin®; o Zyban®/Wellbutrin® SR del arte anterior que se pueden obtener comercialmente es que las tabletas de liberación modificada que permiten un régimen de administración de una vez al día, son bioequivalentes a las tabletas del arte anterior que se pueden obtener comercialmente y no muestran un efecto de la comida.

[0018] De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se provee una tableta de liberación modificada, que comprende (i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de una sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, un aglutinante, un lubricante; y (ii) un recubrimiento para

controlar la liberación que rodea dicho núcleo; y (iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación; y; donde la tableta de liberación modificada es bioequivalente y muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas, se libera no más de aproximadamente 20%, preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 18%, más preferiblemente entre aproximadamente 4% y aproximadamente 8%, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 5% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas, se libera entre aproximadamente 15% y aproximadamente 45%, preferiblemente entre aproximadamente 21% y aproximadamente 37%, más preferiblemente entre aproximadamente 28% y aproximadamente 34%, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 32% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas, se libera entre aproximadamente 40% y aproximadamente 90%, preferiblemente entre aproximadamente 60% y aproximadamente 85%, más preferiblemente entre aproximadamente 68% y aproximadamente 74%, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 74% del contenido de clorhidrato de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 80%, preferiblemente no menos de aproximadamente 93%, más preferiblemente no menos de aproximadamente 96%, y aún más preferiblemente no menos de aproximadamente 99% del contenido de clorhidrato de bupropion.

[0019] En una forma de realización la barrera de humedad no funciona como un recubrimiento entérico según se define mediante una prueba de la USP, que requiere que, cuando se pone una tableta recubierta por una capa entérica en HCl 0,1N durante una hora, la cantidad total de droga liberada no

sea mayor del 10% y no menos del 75% de la droga se libere a los 45 minutos en una solución amortiguadcra de pH a pH 6,8.

[0020] En una forma de realización de la presente invención, la sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico está presente por lo menos en aproximadamente 94% en peso del peso seco del núcleo. Preferiblemente, la tableta de liberación modificada de la presente invención contiene entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 450mg de clorhidrato de bupropion. Aún más preferiblemente, las tabletas de la invención contienen aproximadamente 150mg o 300mg de clorhidrato de bupropion.

[0021] En otra forma de realización de la presente invención, la cantidad de aglutinante está presente preferiblemente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% y más preferiblemente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo. El aglutinante es preferiblemente alcohol polivinílico.

[0022] En otra forma de realización de la presente invención, el lubricante está presente preferiblemente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% y más preferiblemente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo. Los lubricantes útiles para las tabletas de la presente invención se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y cualquier combinación de los mismos. El lubricante preferido es behenato de glicerilo.

[0023] En otra forma de realización de la presente invención, el recubrimiento para controlar la liberación consiste esencialmente en un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua y la cantidad presente puede variar entre aproximadamente 35% y aproximadamente 60% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar

la liberación. Preferiblemente, la cantidad de polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 50% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación para la dosis de 150mg y en aproximadamente 45% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación para la dosis de 300mg. Los polímeros insolubles en agua, formadores de película y que son permeables al agua se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en éteres de celulosa, ésteres de celulosa, alcohol polivinílico y cualquier combinación de los mismos. Los polímeros insolubles en agua, formadores de película y que son permeables al agua que se prefieren son las etilcelulosas y se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en etilcelulosa de grado PR 100, etilcelulosa de grado PR 20 y cualquier combinación de las mismas. El polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua que se prefiere es etilcelulosa de grado PR 100.

[0024] En otra forma de realización de la presente invención, la cantidad de plastificante está presente en entre aproximadamente 6% y aproximadamente 30% y más preferiblemente en aproximadamente 12% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación. Los plastificantes útiles para las tabletas de la presente invención se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en polioles, ésteres orgánicos, aceites/glicéridos y cualquier combinación de los mismos. El plastificante preferido es el polietilenglicol 1450.

[0025] En otra forma de realización de la presente invención, la cantidad de polímero soluble en agua que está presente puede variar entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% en peso del peso seco del

recubrimiento para controlar la liberación. Preferiblemente, el polímero soluble en agua está presente en aproximadamente 43% en peso del recubrimiento para controlar la liberación. El polímero soluble en agua se puede seleccionar entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y cualquier combinación de los mismos. El polímero soluble en agua preferido es la polivinilpirrolidona.

[0026] En otra forma de realización de la presente invención, la proporción entre el polímero formador de película, insoluble en agua, y permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua para la tableta de liberación modificada de la invención con 150mg de clorhidrato de bupropion puede variar entre aproximadamente 3: 1: 4 y aproximadamente 5: 1: 3 donde la proporción preferida es 4: 1: 3.

[0027] En otra forma de realización de la presente invención, la proporción entre el polímero formador de película, insoluble en agua, y permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua para la tableta de liberación modificada de la invención con 300mg de clorhidrato de bupropion puede variar entre aproximadamente 7: 2: 6 y aproximadamente 19: 5: 18 donde la proporción preferida es 13: 4: 12.

[0028] En otra forma de realización de la presente invención, el peso ganado después de recubrir el núcleo de la tableta con el recubrimiento para controlar la liberación puede variar entre 3% y aproximadamente 30% del peso seco del núcleo de la tableta. Para la tableta de liberación modificada de la presente invención con una dosis de 150mg, el peso ganado puede variar entre aproximadamente 13% y aproximadamente 16% en peso seco del núcleo de la tableta donde la ganancia de peso preferida es de aproximadamente 15% del

peso seco del núcleo de la tableta. Para la tableta de liberación modificada de la invención con la dosis de 300mg, el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación puede variar entre aproximadamente 8% y aproximadamente 10% en peso seco del núcleo de la tableta, prefiriéndose una ganancia de peso del 9%.

[0029] En otra forma de realización de la presente invención, la barrera de humedad comprende un polímero entérico y/o acrílico, un plastificante y un intensificador de permeación y está presente en una proporción de aproximadamente 13: 2: 5. El polímero entérico y/o acrílico es preferiblemente un polímero acrílico, que a su vez es preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico que se puede obtener comercialmente como Eudragit® L 30 D-55. Aunque la cantidad de copolímero de ácido metacrílico presente puede variar entre aproximadamente 30% y aproximadamente 90% en peso del peso seco de la barrera de humedad, se prefiere que la cantidad del copolímero de ácido metacrílico esté presente en aproximadamente 66% del peso seco de la barrera de humedad.

[0030] En otra forma de realización de la presente invención, el plastificante se puede seleccionar entre el grupo que consiste en polioles, ésteres orgánicos, aceites/glicéridos y cualquier combinación de los mismos. El plastificante preferido para utilizar en la barrera de humedad es una combinación de un poliol y éster orgánico. El poliol que se prefiere para la combinación es polietilenglicol 1450 donde el éster orgánico preferido es el citrato de trietilo. La proporción del éster orgánico al poliol es preferiblemente 1: 2. Se prefiere que el plastificante esté presente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% y más preferiblemente en aproximadamente 10% en

peso del peso seco de la barrera de humedad.

[0031] En otra forma de realización de la presente invención, el intensificador de permeación es una sustancia hidrofílica y se puede seleccionar entre el grupo que consiste en dióxido de silicio, sílice coloidal, lactosa, polímeros hidrofílicos, cloruro de sodio, óxido de aluminio, óxido de aluminio coloidal, sílice, celulosa microcristalina y cualquier combinación de los mismos. El intensificador de permeación es preferiblemente dióxido de silicio y está presente en entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% y más preferiblemente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

[0032] En otra forma de realización de la presente invención, la barrera de humedad se aplica de tal manera que el peso ganado después de aplicar la barrera de humedad no es mayor de aproximadamente 6% y preferiblemente no más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta para las tabletas de liberación modificada de la invención con dosis tanto de 150mg como de 300mg.

[0033] En otra forma de realización de la presente invención, la tableta de liberación modificada de la invención proporciona una formulación estable de clorhidrato de bupropion tal que por lo menos entre aproximadamente 95% y preferiblemente por lo menos aproximadamente 97,5% y aún 98,5% o aún 99% del clorhidrato de bupropion sigue siendo estable luego de aproximadamente 12 meses de almacenamiento a 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

[0034] En otra forma de realización de la presente invención, la tableta de liberación modificada de la invención proporciona una formulación estable de clorhidrato de bupropion tal que por lo menos entre aproximadamente 95% y

preferiblemente por lo menos aproximadamente 97,5% y aún 98,5% o aún 99% del clorhidrato de bupropion sigue siendo estable luego de aproximadamente 18 meses de almacenamiento a 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

[0035] En otra forma de realización de la presente invención, las tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion de la invención son bioequivalentes a las tabletas ya sea Wellbutrin®; o Zyban®/Wellbutrin® SR y no muestran un efecto de la comida.

[0036] En otro aspecto de la invención, la barrera de humedad impide sustancialmente o retarda la absorción de humedad dentro de la tableta, aumentando de esa manera la estabilidad del clorhidrato de bupropion.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0037] La presente invención se comprenderá adicionalmente a partir de la siguiente descripción detallada con referencia a las siguientes figuras donde:

[0038] La Figura 1A es un gráfico que ilustra el perfil de disolución de tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 150mg con tres tasas de liberación diferentes de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0039] La Figura 1B es un gráfico que ilustra el perfil de disolución de tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 300mg con tres tasas de liberación diferentes de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0040] La Figura 2A es un gráfico que ilustra el análisis estadístico para los Factores de Respuesta Relativa (RRF), contenido total de impurezas corregido para las tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 150mg de acuerdo con una forma de

realización de la invención almacenada a 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH en botellas de HDPE (7ct, 40cc y 30ct, 100cc).

[0041] La Figura 2B es un gráfico que ilustra el análisis estadístico para los Factores de Respuesta Relativa (RRF), contenido total de impurezas corregido para las tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 300mg de acuerdo con una forma de realización de la invención almacenada a 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH en botellas de HDPE (7ct, 40cc y 30ct, 100cc).

[0042] La Figura 3A es un gráfico que ilustra la media de las concentraciones en plasma de bupropion de un estudio de equivalencia de la fuerza de dosificación después de la administración de tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 2 x 150mg (una vez al día) y 1 x 300mg (una vez al día) de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0043] La Figura 3B es un gráfico que ilustra la media de las concentraciones en plasma de hidroxibupropion de un estudio de equivalencia de la fuerza de dosificación después de la administración de tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 2 x 150mg (una vez al día) y 1 x 300mg (una vez al día) de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0044] La Figura 3C es un gráfico que ilustra la media de las concentraciones en plasma de treoamino alcohol de bupropion de un estudio de equivalencia de la fuerza de dosificación después de la administración de tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 2 x 150mg (una vez al día) y 1 x 300mg (una vez al día) de

acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0045] La Figura 3D es un gráfico que ilustra la media de las concentraciones en plasma de eritroamino alcohol de bupropion de un estudio de equivalencia de la fuerza de dosificación después de la administración de tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 2 x 150mg (una vez al día) y 1 x 300mg (una vez al día) de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0046] La Figura 4A es un gráfico que ilustra el efecto de la comida sobre la media de las concentraciones en plasma de bupropion luego de la administración de una única dosis con una tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 150mg de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0047] La Figura 4B es un gráfico que compara la media de las concentraciones en plasma de bupropion que se muestra en la Figura 4A con la media de las concentraciones en plasma de bupropion luego de la administración de una única dosis de una tableta de 150mg de Zyban® del arte anterior.

[0048] La Figura 4C es un gráfico que compara la media de las concentraciones en plasma de hidroxibupropion luego de la administración de una única dosis con una tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 150mg de acuerdo con una forma de realización de la invención con la media de las concentraciones en plasma de hidroxibupropion luego de la administración de una única dosis de una tableta de 150mg de Zyban® del arte anterior.

[0049] La Figura 4D es un gráfico que compara la media de las

concentraciones en plasma de treoamino alcohol de bupropion luego de la administración de una única dosis con una tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 150mg de acuerdo con una forma de realización de la invención con la media de las concentraciones en plasma de hidroxibupropion luego de la administración de una única dosis con una tableta de 150mg de Zyban® del arte anterior.

[0050] La Figura 4E es un gráfico que compara la media de las concentraciones en plasma de eritroamino alcohol de bupropion luego de la administración de una única dosis con una tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 150mg de acuerdo con una forma de realización de la invención con la media de las concentraciones en plasma de hidroxibupropion luego de la administración de una única dosis de una tableta de 150mg de Zyban® del arte anterior.

[0051] La Figura 5A es un gráfico que compara el efecto de la comida sobre la media de las concentraciones en plasma de bupropion de una única dosis una vez al día con una tableta de liberación modificada con una fuerza de dosificación de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0052] La Figura 5B es un gráfico que compara el efecto de la comida sobre la media de las concentraciones en plasma de hidroxibupropion de una única dosis una vez al día con una tableta de liberación modificada con una fuerza de dosificación de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0053] La Figura 5C es un gráfico que compara el efecto de la comida sobre la media de las concentraciones en plasma de treoamino alcohol de

bupropion de una única dosis una vez al día con una tableta de liberación modificada con una fuerza de dosificación de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0054] La Figura 5D es un gráfico que compara el efecto de la comida sobre la media de las concentraciones en plasma de treoamino alcohol de bupropion de una única dosis una vez al día con una tableta de liberación modificada con una fuerza de dosificación de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención.

[0055] La Figura 6A es un gráfico que ilustra la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día cuando se administra a un paciente en el estado de ayuno.

[0056] La Figura 6B es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de bupropion que se muestra en la Figura 5A con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de Wellbutrin® del arte anterior en el estado de ayuno.

[0057] La Figura 6C es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de hidroxibupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día cuando se administra a un paciente en el estado de ayuno con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma

de hidroxibupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de Wellbutrin® del arte anterior en el estado de ayuno.

[0058] La Figura 6D es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de treoamino alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día cuando se administra a un paciente en el estado de ayuno con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma de treoamino alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de Wellbutrin® del arte anterior en el estado de ayuno.

[0059] La Figura 6E es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de eritroamino alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día cuando se administra a un paciente en el estado de ayuno con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma de eritroamino alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple tableta de Wellbutrin® del arte anterior en el estado de ayuno.

[0060] La Figura 7A es un gráfico que ilustra la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día en condiciones de ayuno.

[0061] La Figura 7B es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de bupropion que se muestra en la Figura 7A con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de bupropion después de la dosificación múltiple de tabletas de 150mg de Zyban® (dos veces al día) del arte anterior en condiciones de ayuno.

[0062] La Figura 7C es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de hidroxibupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día en condiciones de ayuno con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de hidroxibupropion después de la dosificación múltiple de tabletas de 150mg de Zyban® (dos veces al día) del arte anterior en condiciones de ayuno.

[0063] La Figura 7D es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de treoamino alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día en condiciones de ayuno con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de treoamino alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple de tabletas de 150mg de Zyban® (dos veces al día) del arte anterior en condiciones de ayuno.

[0064] La Figura 7E es un gráfico que compara la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de eritroamino

alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple de una tableta de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de acuerdo con una forma de realización de la invención una vez al día en condiciones de ayuno con la media en estado estacionario de las concentraciones en plasma sanguíneo de eritroamino alcohol de bupropion después de la dosificación múltiple de tabletas de 150mg de Zyban® (dos veces al día) del arte anterior en condiciones de ayuno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0065] La invención que se describe aquí se refiere a una tableta de liberación modificada con un núcleo que comprende una sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico y excipientes convencionales, rodeado por un recubrimiento para controlar la liberación, que controla la liberación de la sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, y una barrera de humedad, que rodea el recubrimiento para controlar la liberación. La tableta de liberación modificada de la invención es bioequivalente.

[0066] 1. El núcleo

[0067] El núcleo de la tableta de liberación modificada comprende una cantidad efectiva de una sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, un aglutinante, y un lubricante y puede contener otros excipientes inertes convencionales. La cantidad de la droga activa presente puede variar en una cantidad entre aproximadamente 50% y aproximadamente 90% en peso del peso seco de la tableta, y preferiblemente entre aproximadamente 70% y aproximadamente 90% en peso del peso seco de la tableta. La sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico es preferiblemente clorhidrato de bupropion. La tableta comprende una cantidad de clorhidrato de bupropion que

puede variar entre aproximadamente 50mg y aproximadamente 450mg. Preferiblemente, la tableta comprende 150mg o 300mg de clorhidrato de bupropion. Para una tableta con una dosis de 150mg el clorhidrato de bupropion es aproximadamente 78% en peso del peso seco de la tableta. Para la dosis de 300mg, el clorhidrato de bupropion está presente en una cantidad de aproximadamente 83% en peso del peso seco de la tableta. Para ambas tabletas de liberación modificada con dosis de 150mg y 300mg de clorhidrato de bupropion de la invención, el clorhidrato de bupropion está presente en una cantidad de aproximadamente 94% en peso del peso seco del núcleo para cada dosis.

[0068] A la mezcla de droga-carga se le agrega un aglutinante (que a veces también se denomina adhesivo) para asegurar que los gránulos y tabletas se pueden formar con la fuerza mecánica requerida. Los aglutinantes se pueden agregar a la formulación de diferentes maneras: (1) como un polvo seco, que se mezcla con otros ingredientes antes de la aglomeración en estado húmedo, (2) como una solución, que se utiliza como líquido para la aglomeración durante la aglomeración en estado húmedo, y que se denomina una solución aglutinante, y (3) como un polvo seco, que se mezcla con los otros ingredientes antes de la compactación. En esta forma el aglutinante se denomina como un aglutinante seco. En general se considera que las soluciones aglutinantes son las más efectivas, y por lo tanto esta es la manera más común de incorporar un aglutinante en los gránulos. El aglutinante que se utiliza aquí tiene la forma de una solución aglutinante. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes útiles para el núcleo incluyen polímeros solubles en agua como por ejemplo almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona,

derivados de celulosa (como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y hidroxipropilcelulosa (HPC)) y alcohol polivinílico. La cantidad de aglutinante presente puede variar entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 15% en peso del peso seco de la tableta, preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del peso seco de la tableta, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 3% en peso del peso seco de la tableta. Para ambas tabletas con dosis de 150mg y 300mg, la cantidad de aglutinante que puede haber presente es preferiblemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del peso seco de cada núcleo y más preferiblemente en aproximadamente 3% en peso del peso seco de cada núcleo. El aglutinante preferido es alcohol polivinílico.

[0069] Los lubricantes se agregan a las formulaciones farmacéuticas para asegurar que formación de la tableta y su eyección puedan ocurrir con una baja fricción entre el sólido y la pared de la matriz. Una alta fricción durante la formación de la tableta puede causar una serie de problemas, que incluyen calidad inadecuada de la tableta (taponamiento o aún fragmentación de tabletas durante la eyección, y rayones verticales en los bordes de las tabletas) y aún puede detener la producción. Por lo tanto, a casi todas las formulaciones de tabletas se les agregan lubricantes incluyendo la formulación para tabletas de clorhidrato de bupropion que se describe aquí. Los ejemplos no limitantes de los lubricantes que son útiles para el núcleo incluyen behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados (como por ejemplo aceite de semilla de algodón hidrogenado (Sterotex®, aceite de soja hidrogenado (Sterotex®; HM) y aceite de soja hidrogenado y cera de ricino (Sterotex® K), alcohol estearílico, leucina y polietilenglicol (PM 4000 y mayores). El lubricante

es preferiblemente behenato de glicerilo. La cantidad de lubricante presente puede variar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso del peso seco de la tableta, preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 3% en peso del peso seco de la tableta, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 2,5% en peso del peso seco de la tableta. Para las tabletas de liberación modificada de la invención con dosis de 150mg y 300mg el lubricante está presente en aproximadamente 2,5% en peso del peso seco de la tableta y preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del peso seco del núcleo y más preferiblemente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo para ambas dosificaciones.

[0070] En esta etapa, la formulación del núcleo es una formulación de liberación inmediata que da como resultado una disolución del 100% del clorhidrato de bupropion dentro de la primera hora (los datos no se muestran). Idealmente, el núcleo comprende solamente una cantidad efectiva para uso farmacéutico de la sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, un aglutinante, preferiblemente alcohol polivinílico, y un lubricante, preferiblemente behenato de glicerilo. Sin embargo, si es necesario, a la formulación del núcleo se le pueden agregar excipientes inertes adicionales de acuerdo con los objetos de la invención. Los excipientes inertes adicionales se pueden agregar para facilitar la preparación y/o mejorar la aceptación del paciente de la forma final de dosificación de liberación modificada de clorhidrato de bupropion según se describe aquí. El técnico con experiencia conoce bien los excipientes inertes adicionales y los mismos se pueden encontrar en la literatura relevante, por ejemplo en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Los ejemplos de dichos

excipientes no limitantes incluyen lactosa liofilizada, sorbitol, manitol, y cualquier derivado de celulosa.

[0071] Se prefiere fabricar los gránulos que se van a comprimir para formar el núcleo de la tableta de liberación modificada de la invención que se describe aquí mediante el proceso de granulación en estado húmedo. Esencialmente, la granulación en estado húmedo incluye la agitación de un polvo (la droga activa) por convención en presencia de un líquido (la solución aglutinante) seguido de secado. Para formar los gránulos, que eventualmente se van a comprimir para dar los núcleos de las tabletas, primero se granula el clorhidrato de bupropion, preferiblemente con una solución aglutinante, en una granuladora, preferiblemente pero no necesariamente una granuladora en lecho fluido como por ejemplo las granuladoras en lecho fluido que fabrican Glatt (Alemania) o Aeromatic (Suiza). El aglutinante, preferiblemente alcohol polivinílico, primero se disuelve o dispersa en un solvente apropiado, preferiblemente agua. Luego se rocía por arriba la solución aglutinante sobre la droga en una granuladora, preferiblemente una granuladora en lecho fluido. Como alternativa, la granulación se puede llevar a cabo también en una mezcladora convencional o de alto esfuerzo de corte. Si es necesario, los excipientes inertes adicionales como por ejemplo una carga se pueden mezclar con el clorhidrato de bupropion antes del paso de granulación.

[0072] Luego se secan los gránulos que se forman y luego se tamizan antes de mezclar los gránulos con el lubricante. Preferiblemente, los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz con una malla de 1,4mm. Luego se mezclan los gránulos tamizados con el lubricante, y si es necesario, cualquier otro excipiente inerte adicional, que pueda mejorar el proceso de las tabletas

de liberación modificada de la invención. La mezcla de los gránulos con el lubricante, y todo excipiente inerte adicional necesario, como por ejemplo un deslizante, se puede llevar a cabo en una mezcladora en V o cualquier otro aparato para mezclar que sea apropiado. Los deslizantes mejoran la capacidad de fluir del polvo. Eso es especialmente importante durante la producción de tabletas a altas velocidades de producción y durante la compactación directa. Sin embargo, como hay una gran necesidad de un flujo adecuado, frecuentemente también se agrega un deslizante a la granulación antes de formar la tableta. A continuación se prensan los gránulos mezclados para dar tabletas y de aquí en adelante se denominan núcleos de tableta. Los núcleos de tableta se pueden obtener usando técnicas estándar y equipo bien conocido por los técnicos con experiencia. Idealmente, pero no necesariamente, los núcleos de las tabletas se obtienen mediante una prensa rotativa (también se denomina una prensa multi-estación) equipada con sacabocados apropiados.

[0073] 2. Recubrimiento s de tableta

[0074] Los núcleos de las tabletas se recubren en dos etapas. El recubrimiento para controlar la liberación se aplica directamente sobre la superficie de los núcleos de las tabletas y funciona controlando la liberación de la sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico. La barrera de humedad se aplica directamente sobre la superficie del recubrimiento para controlar la liberación para impedir o retardar la absorción de humedad

[0075] 2.1 El recubrimiento para controlar la liberación

[0076] El recubrimiento para controlar la liberación es un recubrimiento semipermeable que comprende un polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en

agua.

[0077] Los ejemplos no limitantes de polímeros formadores de película, insolubles en agua y que son permeables al agua que son útiles para aplicar como recubrimiento para controlar la liberación incluyen éteres de celulosa, ésteres de celulosa, y alcohol polivinílico. Los polímeros formadores de película, insolubles en agua y que son permeables al agua preferidos son las etilcelulosas, y se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en etilcelulosa de grado PR100, etilcelulosa de grado PR20 y cualquier combinación de las mismas. La etilcelulosa de grado PR 100 es el polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua que se prefiere. La cantidad del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua puede variar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 8% en peso del peso seco de la tableta y preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 6% en peso del peso seco de la tableta. Para las tabletas de liberación modificada con dosis de 150mg de clorhidrato de bupropion de la invención, la cantidad de polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua puede variar entre aproximadamente 3% y aproximadamente 6% en peso del peso seco de la tableta. Preferiblemente, la cantidad del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 6,3% en peso del peso seco de la tableta. Con respecto al recubrimiento para controlar la liberación en sí, la cantidad de polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua puede variar entre aproximadamente 35% y aproximadamente 60% y en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación. Preferiblemente, la cantidad de polímero insoluble en

agua y que es permeable al agua está presente en aproximadamente 50% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 300mg de clorhidrato de bupropion, la cantidad de polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua puede variar entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5% en peso del peso seco de la tableta. Preferiblemente, la cantidad de polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 3,6% en peso del peso seco de la tableta. Con respecto al recubrimiento para controlar la liberación en sí, el polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 45% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación.

[0078] En general, los plastificantes se agregan a formulaciones de películas de recubrimiento para modificar las propiedades físicas del polímero para hacerlo más fácil de usar. La cantidad y la selección del plastificante contribuyen a la dureza de la tableta y aún puede afectar sus características de disolución o desintegración, así como su estabilidad física y química. Una propiedad importante de los plastificantes es su capacidad de hacer que un recubrimiento sea elástico y flexible, disminuyendo de esa manera el carácter quebradizo del recubrimiento. Los ejemplos no limitantes de los plastificantes que son útiles para el recubrimiento para controlar la liberación que se describen aquí incluyen polioles, como por ejemplo polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, ésteres orgánicos, como por ejemplo ftalato de dietilo o citrato de trietilo, y aceites/glicéridos como por ejemplo aceite de coco o aceite de ricino fraccionados. La cantidad de plastificante para el

recubrimiento para controlar la liberación puede variar en una cantidad entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2% en peso del peso seco de la tableta. El plastificante preferido es polietilenglicol 1450. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 150mg de clorhidrato de bupropion, la cantidad de plastificante presente en el recubrimiento para controlar la liberación puede variar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 1,5% en peso del peso seco de la tableta. Preferiblemente, la cantidad de plastificante está presente en aproximadamente 1,5% en peso del peso seco de la tableta. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 300mg de clorhidrato de bupropion, la cantidad de plastificante presente puede variar entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 2% en peso del peso seco de la tableta. Para ambas formas de dosificación de 150mg y 300mg, el plastificante está presente preferiblemente en entre aproximadamente 6% y aproximadamente 30% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación y más preferiblemente en aproximadamente 12% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación.

[0079] Los ejemplos no limitantes de polímeros solubles en agua que son útiles para el recubrimiento para controlar la liberación incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxipropilcelulosa. El polímero soluble en agua preferido es polivinilpirrolidona cuya cantidad puede variar entre aproximadamente 1,5% y aproximadamente 6% en peso del peso seco de la tableta. Con respecto al recubrimiento para controlar la liberación en sí, la cantidad de polímero soluble en agua que está presente puede variar entre aproximadamente 25% y aproximadamente 55% en peso del peso seco del

recubrimiento para controlar la liberación. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 150mg de clorhidrato de bupropion, la cantidad de polímero soluble en agua que está presente puede variar entre aproximadamente 3% y aproximadamente 5% en peso del peso seco de la tableta o entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 300mg de clorhidrato de bupropion, la cantidad de polímero soluble en agua que está presente puede variar entre aproximadamente 2% y aproximadamente 5% del peso seco de la tableta y aproximadamente 43% del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación.

[0080] La proporción de polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 150mg de clorhidrato de bupropion que se describe aquí puede variar entre aproximadamente 3: 1: 4 y aproximadamente 5: 1: 3. La proporción preferida es de aproximadamente 4: 1: 3. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 300mg de clorhidrato de bupropion que se describe aquí, la proporción del polímero formador de película insoluble en agua e impermeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua puede variar entre aproximadamente 7: 2: 6 y aproximadamente 19: 5: 18. La proporción preferida es de aproximadamente 13: 4: 12.

[0081] En general, la preparación y aplicación del recubrimiento para controlar la liberación se realiza según sigue. El polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, preferiblemente etilcelulosa, y el

plastificante, preferiblemente polietilenglicol 1450, se disuelven en un solvente orgánico como por ejemplo una mezcla de alcohol etílico y alcohol isopropílico. Luego se agrega el plastificante, preferiblemente polivinilpirrolidona hasta conseguir una mezcla homogénea. Luego se rocía la solución de recubrimiento para controlar la liberación que se obtiene sobre los núcleos de las tabletas usando un recubridor de tabletas, aparato de lecho fluido o cualquier otro aparato apropiado para aplicar recubrimientos, conocido en el arte hasta conseguir la ganancia de peso que se desea. Luego se secan los núcleos de las tabletas recubiertas con el recubrimiento para controlar la liberación antes de aplicar la barrera de humedad.

[0082] El técnico con experiencia apreciará que al controlar la permeabilidad se puede controlar la liberación del clorhidrato de bupropion y/o la cantidad de recubrimiento que se aplica a los núcleos de tableta. La permeabilidad del recubrimiento para controlar la liberación se puede alterar variando la proporción del polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua y/o la cantidad de recubrimiento que se aplica al núcleo de la tableta. En general se obtiene una liberación más prolongada con una mayor cantidad de polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua. El agregado de otros excipientes al núcleo de la tableta también puede alterar la permeabilidad del recubrimiento para controlar la liberación. Por ejemplo, si se desea que el núcleo de la tableta comprenda además un agente de expansión, se debería aumentar la cantidad de plastificante en el recubrimiento para controlar la liberación para hacer que el recubrimiento sea más flexible ya que si el agente de expansión ejerce presión sobre un recubrimiento menos flexible

podría romperlo. Además, también puede ser necesario alterar la proporción entre polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua y polímero soluble en agua dependiendo de si se desea un perfil de disolución y/o liberación más rápido o más lento.

[0083] Dependiendo del perfil de disolución o liberación *in vivo* que se desee, el peso ganado después de recubrir el núcleo de la tableta con el recubrimiento para controlar la liberación podría variar entre aproximadamente 3% y aproximadamente 30% del peso seco del núcleo de la tableta. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 150mg de clorhidrato de bupropion la ganancia de peso puede variar entre aproximadamente 13% y aproximadamente 16% del peso seco del núcleo de la tableta. Preferiblemente, la ganancia de peso es de aproximadamente 15% del peso seco del núcleo de la tableta. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 300mg de clorhidrato de bupropion, la ganancia de peso puede variar entre aproximadamente 8% y aproximadamente 10% del peso seco del núcleo de la tableta. Preferiblemente, la ganancia de peso es de aproximadamente 9% del peso seco del núcleo de la tableta.

[0084] 2.2 La barrera de humedad

[0085] La barrera de humedad se aplica directamente sobre el recubrimiento para controlar la liberación y comprende un polímero entérico y/o acrílico, un intensificador de permeación y opcionalmente un plastificante.

[0086] El polímero entérico es preferiblemente un polímero acrílico. El polímero acrílico es preferiblemente un copolímero de ácido metacrílico de tipo C [poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 1] que se puede obtener comercialmente con el nombre comercial Eudragit®; (por ejemplo Eudragit L 30

D-55). El copolímero de ácido metacrílico está presente en una cantidad, que puede variar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 3% del peso seco de la tableta y entre aproximadamente 55% y aproximadamente 70% del peso seco de la barrera de humedad. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 150mg de clorhidrato de bupropion, el copolímero de ácido metacrílico puede variar entre aproximadamente 2% y aproximadamente 3% del peso seco de la tableta. Preferiblemente, la cantidad del copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta. Con respecto a la barrera de humedad en sí, la cantidad del copolímero de ácido metacrílico está presente preferiblemente en entre aproximadamente 30% y aproximadamente 90% en peso del peso seco de la barrera de humedad y más preferiblemente en aproximadamente 66% del peso seco de la barrera de humedad. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 300mg de clorhidrato de bupropion, la cantidad del copolímero de ácido metacrílico puede variar entre aproximadamente 1,5% y aproximadamente 3% del peso seco de la tableta. Preferiblemente, la cantidad de copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 2% en peso del peso seco de la tableta. Con respecto al recubrimiento en sí, el copolímero de ácido metacrílico está presente preferiblemente en entre aproximadamente 30% y aproximadamente 90% del peso seco de la barrera de humedad y más preferiblemente en aproximadamente 66% del peso seco de la barrera de humedad para la tableta de liberación modificada de la invención con la dosis de 300mg.

[0087] En el arte se sabe que los copolímeros de ácido metacrílico tienden a volverse quebradizos y por lo tanto requieren un plastificante. Los

ejemplos no limitantes de plastificantes útiles para el recubrimiento para controlar la liberación que se describen aquí incluyen polioles, como por ejemplo polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, ésteres orgánicos, como por ejemplo ftalato de dietilo o citrato de trietilo, y aceites/glicéridos como por ejemplo aceite de coco o aceite de ricino fraccionados. El plastificante preferido comprende una combinación de citrato de trietilo y polietilenglicol 1450. La proporción de citrato de trietilo a polietilenglicol 1450 es aproximadamente 1: 2. El plastificante está presente en una cantidad, que puede variar entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 0,5% y preferiblemente entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 0,4% del peso seco de la tableta. El plastificante está presente en aproximadamente 0,35% del peso seco de la tableta para la tableta con 150mg y entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 0,4% del peso seco de la tableta para la tableta con 300mg. Con respecto a la barrera de humedad en sí, el plastificante está presente preferiblemente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% en peso del peso seco de la barrera de humedad y más preferiblemente en aproximadamente 10% del peso seco de la barrera de humedad para ambas tabletas de liberación modificada de la invención con dosis de 150mg y de 300mg de clorhidrato de bupropion. En el arte se sabe bien que dependiendo de la función principal que se desea cumplir, los excipientes para utilizar en las tabletas se ordenan en subcategorías según diferentes grupos. Sin embargo, un excipiente puede afectar las propiedades de una droga o la tableta como un todo de muchas formas, y por lo tanto muchas sustancias que se utilizan en formulaciones de tabletas se pueden describir como multifuncionales. Por lo tanto, el polietilenglicol 1450 que se

utiliza en la combinación de plastificante para la barrera de humedad sirve no solamente para aumentar el carácter hidrofílico de la barrera de humedad, sino que además actúa como deslizante.

[0088] Además del polietilenglicol 1450, el intensificador de permeación también actúa como deslizante y también aumenta el carácter hidrofílico de la barrera de humedad. El intensificador de permeación es una sustancia hidrofílica y se puede seleccionar entre el grupo que consiste en dióxido de silicio, sílice coloidal, lactosa, polímeros hidrofílicos, cloruro de sodio, óxido de aluminio, óxido de aluminio coloidal, sílice, celulosa microcristalina y cualquier combinación de los mismos. El dióxido de silicio es el intensificador de permeación preferido. La cantidad de intensificador de permeación que hay presente puede variar entre aproximadamente 0. 5% y aproximadamente 1% en peso del peso seco de la tableta y es de aproximadamente 25% en peso del peso seco de la barrera de humedad. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 150mg de clorhidrato de bupropion, el intensificador de permeación está presente en una cantidad de aproximadamente 0,9% del peso seco de la tableta y entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% y preferiblemente aproximadamente 25% en peso del peso seco de la barrera de humedad. Para la tableta de liberación modificada de la invención con una dosis de 300mg de clorhidrato de bupropion, el intensificador de permeación está presente en una cantidad que puede variar entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 1% en peso del peso seco de la tableta y está presente preferiblemente en entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% y preferiblemente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

[0089] La proporción del copolímero de ácido metacrílico: plastificante: intensificador de permeación es preferiblemente de aproximadamente 13: 2: 5.

[0090] En general, el proceso de preparación y aplicación de la barrera de humedad es según sigue. En primer lugar se agrega el plastificante, preferiblemente una combinación de polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo, sobre agua y la mezcla se mezcla a homogeneidad. Luego se tamiza el copolímero de ácido metacrílico, preferiblemente Eudragit® L 30 D-55, y se agrega a la mezcla plastificante y se mezcla a homogeneidad. En un recipiente separado se disuelve en agua el intensificador de permeación, preferiblemente dióxido de silicio hasta conseguir una mezcla homogénea. Luego se combina la mezcla de plastificante y copolímero de ácido metacrílico con la solución de intensificador de permeación y se mezcla a homogeneidad. Luego se rocía la solución de barrera de humedad que se obtiene sobre los núcleos de las tabletas recubiertas con el recubrimiento para controlar la liberación usando un recubridor de tabletas, aparato de lecho fluido o cualquier otro aparato apropiado para aplicar recubrimientos, conocido en el arte hasta conseguir la ganancia de peso que se desea. Luego se secan las tabletas recubiertas con la barrera de humedad antes envasarlas.

[0091] La barrera de humedad se aplica a los núcleos recubiertos de las tabletas de liberación controlada de tal manera que la ganancia de peso no es mayor de aproximadamente 6% y preferiblemente no es mayor de aproximadamente 2,5% del peso seco de ambas tabletas de liberación modificada de la invención de 150mg y de 300mg de clorhidrato de bupropion. La cantidad de la barrera de humedad que se aplica no hace que la tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion que se describe aquí sea

resistente a los jugos gástricos y no tiene un impacto significativo sobre las características de liberación de la droga.

[0092] La barrera de humedad que se usa aquí no funciona como un recubrimiento entérico. Aún cuando en el arte se hace referencia al copolímero de ácido metacrílico, Eudragit® L 30 D-55, y se lo utiliza en formulaciones de recubrimiento entérico, su funcionalidad depende de la formulación y de la cantidad de material que se aplique. Según se sabe en el arte, un recubrimiento entérico se aplica donde una droga pueda ser destruida o desactivada por los jugos gástricos o donde la droga pueda irritar la mucosa gástrica. Para satisfacer los requisitos de un recubrimiento entérico, la prueba que se describe en la USP (método A o B) estipula que luego de 2 horas en medio ácido (HCl 0,1N), no se registren valores individuales de por lo menos seis experimentos que superen un 10% de la droga activa disuelta y no menos de un 75% de droga disuelta después de 45 minutos a pH 6,8. La barrera de humedad no satisface dicho requisito debido a las siguientes razones aún cuando el clorhidrato de bupropion no se vea afectado negativamente en medio ácido ni sea irritante para la mucosa gástrica: (1) para obtener integridad entérica con una película que contiene Eudragit® L 30 D-55, se recomienda una ganancia de peso de entre aproximadamente 6% y aproximadamente 8% en base al polímero seco por unidad de dosificación. La cantidad de Eudragit® L 30 D-55 sólido que se aplica sobre los núcleos de tableta con recubrimiento de liberación controlada no es mayor del 6% y preferiblemente no mayor del 2,5%, (2) si puede se necesaria la integridad entérica, la prueba de disolución para el producto terminado (es decir, los núcleos de tableta recubiertos con la barrera de humedad) en el tiempo punto a las 2 hora podrían no estipular un

límite no mayor del 20%, y (3) las pruebas analíticas realizadas sobre los dos productos de recubrimiento finales indican que el producto no satisface todos los requisitos de la prueba como un producto con recubrimiento entérico según se define de acuerdo con los métodos de prueba de la USP. Como la barrera de humedad se aplica directamente sobre el recubrimiento de control de la liberación, se llevaron a cabo pruebas para determinar si la barrera de humedad que se aplica directamente sobre los núcleos de tableta de liberación inmediata funciona como un recubrimiento entérico. Las pruebas muestran que después de 1 hora se libera más del 40% del clorhidrato de bupropion desde los núcleos de las tabletas en HCl 0,1N y por lo tanto no entran dentro de la definición de la USP de un recubrimiento entérico (véase el Ejemplo 2). La funcionalidad de la barrera de humedad se confirmó también determinando el contenido de humedad mediante la prueba Karl-Fischer (KF) de los núcleos de tableta recubiertos individualmente con recubrimiento de liberación controlada y con la barrera de humedad en condiciones aceleradas (40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH) en un disco de vidrio abierto durante 10 días (véase el Ejemplo 2). Los resultados muestran que el contenido de humedad para los núcleos recubiertos de las tabletas de liberación controlada es mayor que para los núcleos de tableta recubiertos con la barrera de humedad. Acumulativamente dichos datos establecen la funcionalidad de la barrera de humedad como un recubrimiento, que impide sustancialmente o retarda la absorción de humedad y no como un recubrimiento entérico según define la USP.

[0093] La tableta de la invención proporciona la liberación extendida del clorhidrato de bupropion aunque en la formulación no haya presente un agente formador de poros. La anterior formulación proporciona también una

formulación estable de clorhidrato de bupropion tal que luego de aproximadamente 2 horas, se libera no más de aproximadamente 20%, preferiblemente entre aproximadamente 2% y aproximadamente 18%, más preferiblemente entre aproximadamente 4% y aproximadamente 8%, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 5% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas, se libera entre aproximadamente 20% y aproximadamente 45%, preferiblemente entre aproximadamente 21% y aproximadamente 37%, más preferiblemente entre aproximadamente 28% y aproximadamente 34%, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 32% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas, se libera entre aproximadamente 40% y aproximadamente 90%, preferiblemente entre aproximadamente 60% y aproximadamente 85%, más preferiblemente entre aproximadamente 68% y aproximadamente 74%, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 74% del contenido de clorhidrato de bupropion se libera y luego de aproximadamente 16 horas no menos de aproximadamente 80%, preferiblemente no menos de aproximadamente 93%, más preferiblemente no menos de aproximadamente 96%, y aún más preferiblemente no menos de aproximadamente 99% del contenido de clorhidrato de bupropion.

[0094] La influencia positiva sobre la estabilidad de la tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion de la formulación que se describe aquí es evidente en las pruebas que se realizaron para evaluar las impurezas totales presentes ya sea en las formas de dosificación de 150mg o de 300mg durante 6 meses en condiciones aceleradas (40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH) así como durante 12 meses y 18 meses de estabilidad a largo plazo a

25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH. Las pruebas de estabilidad mostraron valores reducidos (con respecto al Wellbutrin® SR) en las impurezas totales en tabletas.

[0095] En 7 conteos en botellas de HDPE de 40cc y en 30 conteos en botellas de HDPE 100cc para ambas tabletas de liberación modificada de la invención con fuerzas de dosificación de 150mg y de 300mg por ejemplo, las impurezas totales presentes no deberían ser más de aproximadamente 2,5% en peso de la cantidad de clorhidrato de bupropion en la tableta, preferiblemente no más de aproximadamente 1,5%, y aún más preferiblemente no más de aproximadamente 0,6% durante por lo menos 12 meses de estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH. Para 18 meses, en la estabilidad a largo plazo a 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH, las impurezas totales presentes no deberían ser más de aproximadamente 2,5% en peso de la cantidad de clorhidrato de bupropion en la tableta, preferiblemente no más de aproximadamente 1,5%, y aún más preferiblemente no más de aproximadamente 0,7% en peso de la cantidad de clorhidrato de bupropion en la tableta. Por lo tanto, la tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion de acuerdo con la presente invención contiene por lo menos aproximadamente 95% peso en peso y más preferiblemente por lo menos 98% o aún por lo menos 99% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 12 ó 18 meses de estabilidad a largo plazo en las condiciones de humedad y temperatura que usualmente se encuentran en las farmacias y gabinetes de medicinas es decir temperatura ambiente y humedad del 35-60%. Por lo tanto, cuando se utiliza en un preparado farmacéutico por ejemplo, una tableta, aún retendrá por lo menos un 95% de su potencia y preferiblemente por lo menos 98% o aún 99% de su potencia después de un

año de almacenamiento a temperatura ambiente (15°-25° C) con una humedad del 35-60%. Por ejemplo si la tableta inicialmente contiene 300mg de clorhidrato de bupropion (cantidad del rótulo) en el momento de la preparación, luego de un año de almacenamiento permanecerán en la tableta por lo menos 285mg de clorhidrato de bupropion y preferiblemente por lo menos 294mg o más.

[0096] El contenido de humedad por KF y la cantidad total de impurezas de clorhidrato de bupropion para la fuerza de dosificación de las tabletas de la invención de 150mg cuando se almacenan en condiciones aceleradas durante por lo menos 6 meses para los 7 conteos, en las configuraciones de botellas de HDPE de 40cc no deberían ser más de aproximadamente 1%. La misma configuración de botella y tabletas para la fuerza de dosificación de 300mg almacenadas en las mismas condiciones aceleradas debería tener un contenido de humedad por KF no mayor de aproximadamente 1% e impurezas totales no mayores de aproximadamente 0,6% durante por lo menos 6 meses. Las tabletas de 150mg almacenadas en los 30 conteos, con la configuración de botellas de HDPE de 100cc deberían tener un contenido de humedad por KF no mayor de aproximadamente 1% e impurezas totales no mayores de aproximadamente 1,2% cuando se almacenan en condiciones aceleradas durante por lo menos 6 meses. Las tabletas con una fuerza de dosificación de 300mg almacenadas en la misma configuración en las mismas condiciones durante la misma cantidad de tiempo deberían tener un contenido de humedad por KF no mayor de aproximadamente 1% e impurezas totales no mayores de aproximadamente 0,8%. Cuando se almacenan en un disco de vidrio abierto, el contenido de humedad por KF de una tableta de la invención de liberación

modificada con una fuerza de dosificación de 300mg no deberían ser más de aproximadamente 0,8% después de 3 días y preferiblemente no más de 0,45% después de 10 días cuando se almacenan en condiciones aceleradas. Cuando se almacenan en botellas de vidrio sellada herméticamente el contenido de humedad por KF no debería ser mayor del 0,45% luego de 3 días y preferiblemente no mayor de aproximadamente 0,4% después de 10 días.

[0097] Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención y no son para limitar el alcance de la misma.

EJEMPLO 1

[0098] 1. Formulaciones de tabletas de liberación modificada

[0099] Se prepararon tres formulaciones de núcleos diferentes para cada una de las tabletas de liberación modificada con 150mg y 300mg de clorhidrato de bupropion según se muestra en la Tabla 1:

TABLA 1

Formulación de núcleo

Ingredientes	150mg			300mg		
	A	B	C	A'	B'	C'
	(mg/%) [1]	(mg/%)	(mg/%)	(mg/%)	(mg/%)	(mg/%)
Clorhidrato de bupropion	150/81,1	150/82,4	150/79	300/79	300/87,6	300/83,5
Aglutinante [2]	5,3/2,86	5,3/2,9	5,3/2,8	10,6/2,8	10,6/3,1	10,6/2,95
Lubricante [3]	4,7/2,54	4,7/2,58	4,7/2,46	9,4/2,48	9,4/2,74	9,4/2,61
Agua purificada [4]	•	•	•	•	•	•
Peso seco total de núcleo	160/86,48	160/87,91	160/83,77	320/84,43	320/93,47	320/89,02

182

[1] Los valores en mg/% representan la proporción del ingrediente en relación al peso seco de la tableta

[2] Alcohol polivinílico

[3] Behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO)

[4] Se evapora durante el secado

[0100] Primero se calienta el agua a 60 ± 5°C. Luego se disuelve a homogeneidad el aglutinante (alcohol polivinílico) en el agua y luego se hace pasar a través de un tamiz con una malla de 0,7mm y se deja enfriar hasta una temperatura no mayor de aproximadamente 30°C. El clorhidrato de bupropion se pone en la cámara rociadora superior de un aparato de lecho fluido, como por ejemplo un aparato de lecho fluido Glatt GPCG1. La solución aglutinante (es decir, la solución de alcohol polivinílico) se rocía sobre el clorhidrato de bupropion, con los parámetros de proceso que se muestran en la Tabla 2:

TABLA 2

PARÁMETROS DEL PROCESO DE GRANULACIÓN

Flujo de aire (m^3/h)	2000-2500
velocidad de flujo de la bomba (g/min)	150-250
Temperatura de admisión	50°C-70°C
Temperatura de salida	30°C-50°C
Presión de aspersión (Bar)	3-5
Temperatura del producto	35°C -50°C

[0101] Una vez completa la granulación, los gránulos se dejan secar y luego enfriar hasta una temperatura no mayor de aproximadamente 35°C. Luego se hacen pasar los gránulos de clorhidrato de bupropion a través de una tamiz con una malla de 1,4mm.

183

[0102] Luego se mezcla el lubricante (behenato de glicerilo) junto con los gránulos tamizados en una mezcladora en V hasta conseguir una mezcla uniforme. La mezcla que se obtiene se prensa para dar núcleos de tableta usando una prensa rotativa para tabletas (Manesty Unipress) con una dureza promedio entre aproximadamente 8Sc y aproximadamente 25Sc y un espesor promedio entre aproximadamente 3,9mm y aproximadamente 4,5mm para los núcleos de tabletas de 150mg, y una dureza promedio entre aproximadamente 12Sc y aproximadamente 33Sc, y un espesor promedio entre aproximadamente 4,8mm y aproximadamente 5,4mm para los núcleos de tableta de 300mg. La friabilidad de los núcleos de las tabletas para ambas fuerzas de dosificación no es mayor de 0,8%. Luego se recubren los núcleos de las tabletas con las formulaciones de recubrimiento para controlar la liberación que se muestra en la Tabla 3:

TABLA 3

FORMULACIÓN DE RECUBRIMIENTO PARA CONTROLAR LA LIBERACIÓN

Ingredientes	150mg			300mg		
	A	B	C	A'	B'	C'
	(mg/%) [1]	(mg/%)	(mg/%)	(mg/%)	(mg/%)	(mg/%)
Polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua [2]	10,26/5,55	5,63/3,1	12/6,28	19/5,01	6,71/1,96	13,05/3,63
Polímero soluble en agua [3]	5,64/3,05	7,5/4,1	9/4,7	18,06/4,77	6,37/1,86	12,40/3,45
Plastificante [4]	2,1/1,14	1,88/1,03	3/1,6	5,16/1,36	1,82/0,53	3,55/0,99

189

Alcohol etílico desnaturalizado al 95% [5]	*	*	*	*	*	*
Alcohol isopropílico 99%[5]	*	*	*	*	*	*
Peso seco del recubrimiento para controlar la liberación	18/9,73	15/8,24	24/12,56	42,22/11,14	14,9/4,35	29/8,07

[1] Los valores en % representan la proporción del ingrediente en relación al peso seco de la tableta

[2] Etilcelulosa 100 (Etocel®)

[3] Polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F)

[4] Polietilenglicol 1450 (Carbowax®)

[5] Se evapora durante el secado

[0103] El plastificante (polietilenglicol 1450) seguido del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua (etilcelulosa 100) se agrega a una porción de una mezcla del alcohol etílico desnaturalizado y el alcohol isopropílico. Una vez mezclados, el polímero soluble en agua se agrega gradualmente a la mezcla anterior para evitar la formación de grandes partículas o grumos. La solución se mezcla a homogeneidad. Luego se agregan el alcohol etílico desnaturalizado y el alcohol isopropílico restantes al recubrimiento mezcla y se continúa mezclando hasta que se consigue una solución homogénea. Luego se hace pasar la solución de recubrimiento a través de una Homogeneizadora DeBee (boquilla tamaño 7, presión de proceso

a 8500 ± 2000 psi y retropresión a 1000 ± 250 psi). Luego se rocía la solución de recubrimiento homogeneizada sobre los núcleos de tabletas en un recubridor de tabletas (O'Hara 36 Side Vent) con los parámetros de proceso que se muestran en la Tabla 4:

TABLA 4

PARÁMETROS DE PROCESO DEL RECUBRIMIENTO PARA CONTROLAR LA LIBERACIÓN

Parámetros de proceso	Núcleos de tableta de 150mg	Núcleos de tableta de 300mg
Velocidad de batea (rpm)	5 - 15	5 - 15
Temperatura del aire de escape (°C)	25 ± 40	25 ± 40
Temperatura del aire de admisión (°C)	300 ± 60	30 ± 60
Tasa de aspersión (g/min)	160 - 400	160 - 400
Presión del aire de atomización (psi)	30 - 50	30 - 50
Presión del aire del patrón (psi)	20 - 40	20 - 40
Flujo de aire (CFM)	800 - 1100	800 - 1100

[0104] Se continúa el recubrimiento de los núcleos de las tabletas con la solución de recubrimiento para controlar la liberación hasta conseguir una ganancia de peso de aproximadamente 24mg (rango de recubrimiento húmedo entre aproximadamente 22 y aproximadamente 26mg) y una ganancia de peso de aproximadamente 29mg (rango de recubrimiento húmedo entre aproximadamente 27 y aproximadamente 31mg) para los núcleos de tableta de 150mg y de 300mg, respectivamente. Una vez que se alcanza la ganancia de peso que se desea, se detiene el recubrimiento y los núcleos de tableta recubiertos se secan a una temperatura del aire de admisión de

aproximadamente 35 ± 2°C con una velocidad de batea regulada a aproximadamente 2 rpm. Luego se recubren los núcleos de tableta recubiertos secos y enfriados con la formulación de barrera de humedad que se muestra en la Tabla 5:

TABLA 5

Formulación de barrera de humedad

Ingredientes	A (mg/%) [1]	B (mg/%)	C (mg/%)	A' (mg/%)	B' (mg/%)	C' (mg/%)
Copolímero de ácido metacrílico [2]	4,59/2,48	4,59/2,52	4,59/2,40	10,99/2,9	4,88/1,42	6,86/1,91
Combinación de plastificante (D+E) [3]	(D= 0,46 E= 0,23) 0,69/0,38	(D= 0,46 E= 0,23) 0,69/0,38	(D= 0,46 E= 0,23) 0,69/0,36	(D= 1,1 E= 0,56) 1,66/0,44	(D= 0,49 E= 0,25) 0,74/0,21	(D= 0,69 E= 0,35) 1,04/0,29
Intensificador de permeación [4]	1,72/0,93	1,72/0,95	1,72/0,90	4,11/1,08	1,83/0,53	2,57/0,71
Agua purificada[5]	*	*	*	*	*	*
Peso seco de barrera de humedad	7/3,78	7/3,85	7/3,66	16,76/4,42	7,45/2,18	10,47/ 2,91

[1] Los valores en mg/% representan la proporción total del ingrediente en relación al peso seco de la tableta

[2] poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 1 (Eudragit® L 30 D-55)

[3] D= Polietilenglicol 1450 (Carbowax®), E= citrato de trietilo

[4] Dióxido de silicio (Syloid® 244)

[5] Evaporado durante el secado

[0105] Primero se disuelve la combinación de plastificante,

preferiblemente polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo, en una porción del agua purificada y se mezcla a homogeneidad. Mientras se está mezclando la solución de plastificante, el copolímero de ácido metacrílico, preferiblemente Eudragit® L 30 D-55, se hace pasar a través de un tamiz con una malla de 0,3mm en un recipiente separado. Luego se agrega la solución de plastificante al copolímero de ácido metacrílico y se mezcla hasta que se consigue una solución homogénea. Mientras se están mezclando el copolímero de ácido metacrílico/solución de plastificante, se disuelve el intensificador de permeación, preferiblemente dióxido de silicio, en el agua restante y se mezcla con una mezcladora de alto esfuerzo de corte hasta que la suspensión es homogénea. La solución final de barrera de humedad se obtiene mezclando la solución de intensificador de permeación con la mezcla de copolímero de ácido metacrílico/plastificante. Luego se rocía la solución de barrera de humedad homogeneizada sobre los núcleos de tableta de liberación controlada recubiertos en una bandeja de recubrimiento con los parámetros de proceso que se muestran en la Tabla 6:

TABLA 6

PARÁMETROS DE PROCESO DE LA BARRERA DE HUMEDAD

Parámetros de proceso	**Núcleos de tableta de 150mg**	**Núcleos de tableta de 300mg**
Velocidad de batea (rpm)	5-15	5-15
Temperatura del aire de escape (°C)	25-40	25-40
Temperatura del aire de admisión (°C)	30-60	30-60
Tasa de aspersión (g/min)	160-400	160-400
Presión del aire de atomización (psi)	30-50	30-50

Presión del aire del patrón (psi)	20-40	20-40
Flujo de aire (CFM)	800-1100	800-1100

[0106] La barrera de humedad se aplica hasta que se consigue una ganancia de peso de aproximadamente 7mg (rango de recubrimiento húmedo para tabletas de aproximadamente 6,3 y aproximadamente 7,7mg) y aproximadamente 10,5mg (rango de recubrimiento húmedo para tabletas de aproximadamente 9,5-11,5mg) para las tabletas de liberación modificada con dosis de 150mg y 300mg respectivamente. Una vez que se alcanza la ganancia de peso que se desea, se detiene el recubrimiento y las tabletas recubiertas se secan a una temperatura del aire de admisión de aproximadamente 35 ± 2°C con una velocidad de batea regulada a aproximadamente 2 rpm.

[0107] Por último, las tabletas recubiertas se imprimen con datos apropiados usando una tinta negra apropiada, como por ejemplo la tinta negra Opacode® S-1-8090, usando una impresora de tabletas (Print Internacional).

[0108] El perfil de disolución para cada una de las dosis de 150mg y 300mg se determinó en las siguientes condiciones de disolución: Medio: 900ml, HCl 0,1N Método: Aparato USP Tipo I (dosis de 150mg)/ Aparato USP Tipo II (dosis de 300mg), a 75 rpm y 37°C

[0109] Los resultados se presentan en la Tabla 7 como la media de la liberación porcentual del contenido total de clorhidrato de bupropion en las tabletas recubiertas:

TABLA 7

	150mg			300mg		
Tiempo (hrs.)	B	C	A	B'	C'	A'
0	0	0	0	0	0	0
1	1,7	0,1	0,3	15	1	0,15
2	21,2	4,2	6,4	33	9,5	3,5
3	40,6	19,5	17,5	48,5	23,5	11,5
4	56,2	35,1	28,7	62,5	36,5	20
5	69,2	49	39,7	73,5	48	29
6	80,1	61,4	49,9	83	58,5	38
7	88,1	72	56,7	90	67,5	46
8	93,1	80,9	68,7	94,5	75,5	54
9	95,7	88,1	77,6	97	82	62
10	97,1	92,6	84,6	98	87	69,5
11	98	95,1	89,7	99	90,5	76,5
12	98,7	96,7	92,7	99,5	93,5	82,5
13	99	97,7	94,6	100	95	87
14	99,4	98,6	95,9	100	96	91
15	99,6	99,2	96,6	100,5	96,5	93,5
16	99,9	99,6	97,2	100,5	97,5	95
17	100	99,9	97,6	100,5	98	96,5
				100,5	99	97
				101	99	97,5
				101	99	98,5

				101	100	98,5
				101	100	99
				101	99,5	99,5
				101	100	99,5

[0110] El perfil de medias de disolución para las tres diferentes tabletas de liberación modificada con 150mg y 300mg de clorhidrato de bupropion se muestra en las Figuras 1A y 1B respectivamente. Se seleccionaron las formulaciones C y C' para las formas de dosificación de 150mg y 300mg para todas pruebas adicionales y para la producción.

[0111] 2. Estabilidad de las formulaciones de tabletas de liberación modificada

[0112] Las formulaciones están libres de estabilizantes. Para determinar la estabilidad del clorhidrato de bupropion en ausencia de estabilizante, se llevaron a cabo pruebas de estabilidad tanto en condiciones aceleradas durante 6 meses a 40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH como en condiciones a largo plazo durante 12 y 18 meses a 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH. Al final del período de tiempo especificado, se analizaron por HPLC las impurezas resultantes de la degradación de clorhidrato de bupropion en las tabletas. Los productos de degradación incluyeron aquellos de la lista en la USP (26ª edición, pag. 281) y todo otro pico que apareciese en el cromatograma. En las tablas 8, 9 y 10 se muestran los resultados del análisis de estabilidad en condiciones tanto aceleradas como a largo plazo para ambas formas de dosificación de 150mg y 300mg:

			150mg			300mg		
Tiempo	Humedad[2]	Impurezas totales[3]	Humedad[2]	Impurezas totales[3]	Humedad[2]	Impurezas totales[3]	Humedad[2]	Impurezas totales[3]
1	0,67	0,63	0,93	0,63	0,7	0,50	0,57	0,63
3	0,6	0,80	0,8	0,86	0,7	0,70	0,67	0,84
6	1,0	1,09	1,0	1,22	1,0	0,98	0,9	1,20

[1] Los valores de humedad e impurezas son un promedio de los tres lotes

[2] Contenido de humedad por KF (%)

[3] Impurezas totales derivadas de la descomposición de clorhidrato de bupropion como un % de clorhidrato de bupropion presente al principio del análisis

TABLA 9

Estabilidad a largo plazo - 12 meses (25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH)

	Límites aceptables	Datos derivados	Amt. en tabletas a los 12 meses
Impurezas totales	2,5%	1,5%	0,56%

TABLA 10

Estabilidad a largo plazo - 18 meses (25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH)

	Límites aceptables	Datos derivados	Amt. en tabletas a los 18 meses
Impurezas totales	2,5%	1,5%	0,56%

[0113] La datos de estabilidad a 48 meses se evaluaron mediante análisis estadístico de expiración de la fuerza de dosificación de cada tableta de liberación modificada. En las Figuras 2A y 2B se muestran las gráficas de expiración. Las especificaciones "impulsadas por datos" se derivaron evaluando el intervalo superior del nivel de confianza proyectado a 48 meses.

EJEMPLO 2

[0114] 1. La barrera de humedad no es un recubrimiento entérico

[0115] El propósito de este estudio fue mostrar que las tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion de la invención no tienen un recubrimiento entérico. La formulación de liberación modificada se basa en una núcleo de tableta que comprende clorhidrato de bupropion, un aglutinante y un lubricante. El núcleo de tableta se recubre con un recubrimiento para controlar la liberación, que funciona controlando la liberación del clorhidrato de bupropion. Los núcleos recubiertos de las tabletas de liberación controlada

subsiguientemente se recubrieron con una barrera de humedad, que sustancialmente impide o retarda la absorción de humedad.

[0116] La liberación de la droga se midió por espectrofotometría mediante un procedimiento de disolución en dos etapas usando las condiciones de disolución del método B de la USP para recubrimiento entérico (canasto a 75 rpm) para evaluar la integridad de la tableta. Los resultados de las pruebas se muestran en las tablas 11 y 12:

TABLA 11

Tiempo	Etapa ácida: % disuelto de tabletas de liberación modificada de 300mg de bupropion.HCl							
(h)	V1	V2	V3	V4	VS	V6	Media	SD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	0,1	0,0	0,6	0,5	1,2	0,2	0,3	0,7
2	3,1	1,7	9,7	7,3	10,2	7,2	6,5	3,5

TABLA 12

Tiempo	Solución amortiguadora de pH etapa: % disuelto de tabletas de liberación modificada de 300mg de bupropion.HCl							
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Media	SD
1	21,8	20,3	19,2	21,2	21,6	20,3	20,7	1,0
2	35,2	34,6	32,4	34,9	33,9	32,9	34,0	1,1
3	45,0	45,1	43,3	45,5	42,8	43,5	44,2	1,2
4	53,2	55,0	51,1	53,1	50,6	51,2	52,3	1,7
5	59,6	64,6	57,2	59,5	58,0	57,4	59,4	2,8
6	64,7	70,7	62,2	65,1	66,7	62,7	65,3	3,1
7	69,1	75,1	66,6	69,4	71,7	67,1	69,8	3,2

8	74,4	78,1	70,1	73,0	75,8	71,8	73,9	2,9
9	78,8	80,1	73,2	75,8	77,6	75,7	76,9	2,5
10	81,6	81,5	75,5	77,7	78,6	77,8	78,8	2,4
11	83,2	82,5	77,2	79,3	79,5	79,1	80,1	2,3
12	84,1	83,1	78,0	80,6	80,0	79,9	81,0	2,3
13	84,6	83,7	78,4	81,3	80,2	80,4	81,4	2,3
14	84,9	84,0	78,6	81,5	80,2	80,8	81,7	2,4

[0117] A pH ácido (HCl 0,1N), aproximadamente un 7% del clorhidrato de bupropion se libera dentro de las 2 horas, sin embargo a pH 6,8, aproximadamente 21% del clorhidrato de bupropion se libera dentro de la primera hora. Por lo tanto, la tableta de liberación modificada de la invención no satisface los requisitos de la USP de una tableta con recubrimiento entérico es decir, luego de 2 horas en medio ácido (HCl 0,1N) ninguno de los valores individuales excedió el 10% de droga activa disuelta y no menos del 75% de droga disuelta después de 45 minutos en solución amortiguadora de pH a pH 6,8.

[0118] La funcionalidad de la barrera de humedad como recubrimiento no entérico se mostró adicionalmente recubriendo directamente núcleos de tabletas de 150mg con la barrera de humedad. La Tabla 13 muestra que los resultados de disolución (las primeras 2 horas en medio ácido) no satisfacen los requisitos de la USP para una tableta con recubrimiento entérico. Medio: 900ml HCl 0,1N; Método: USP Aparato tipo I a 75 rpm a 37°C

TABLA 13

Tiempo	% de clorhidrato de bupropion disuelto								
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Mean	SD	%RSD
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	45,6	41,7	39,8	46,5	42,4	50,1	44,3	3,8	8,5
2	75,5	73,7	69,1	76,4	71,3	84,6	75,1	5,4	7,2
3	93,9	98,4	95,1	93,4	89,4	100,9	95,2	4,0	4,2
4	99,1	99,1	102,2	102,0	99,0	102,5	100,6	1,7	1,7
5	99,5	99,1	102,2	103,5	101,7	102,5	101,4	1,8	1,7

[0119] No se realizó una prueba en solución amortiguadora de pH debido a la alta liberación en el medio ácido.

[0120] 2. La barrera de humedad funciona impidiendo sustancialmente o retardando la absorción de humedad

[0121] Se confirmó la funcionalidad de la barrera de humedad como un recubrimiento que impide sustancialmente o retarda la absorción de humedad determinando el contenido de humedad según Karl-Fischer ya sea de los núcleos recubiertos de las tabletas de liberación controlada o de los núcleos de tableta recubiertos con la barrera de humedad para los núcleos de tableta de 300mg. La preparación de las formulaciones es según se describe en el Ejemplo 1. Las respectivas tabletas recubiertas se pusieron por separado en condiciones aceleradas (40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH) en un disco de vidrio abierto durante 10 días. Según se muestra en la Tabla 14, el contenido de humedad para los núcleos recubiertos de las tabletas de liberación controlada fue mayor que para los núcleos de tableta recubiertos con la barrera de humedad.

TABLA 14

	% contenido de humedad por KF
Núcleos de tableta recubiertos de liberación controlada	0,7
Núcleos de tableta recubiertos con la barrera de humedad	0,45

[0122] Los datos que se presentan en las tablas 13 y 14 demuestran que la barrera de humedad no funciona como un recubrimiento entérico según define la USP. En vez, los datos demuestran la funcionalidad de la barrera de humedad como un recubrimiento que impide sustancialmente o retarda la absorción de humedad.

EJEMPLO 3

[0123] El objetivo de este estudio fue investigar la equivalencia de la fuerza de dosificación de los siguientes productos de prueba de tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl con fuerzas de 150mg y 300mg en condiciones de ayuno. Se llevó a cabo un estudio de dos vías, cruzado, de rótulo abierto, de dosis única, en ayuno, de la equivalencia de las tabletas de liberación modificada de la invención de bupropion.HCl con dos fuerzas de dosificación (150mg y 300mg). Las tabletas de liberación modificada de la invención se administraron una vez al día en sujetos normales saludables no fumadores, hombres y mujeres.

[0124] El diseño del estudio incluyó un diseño cruzado en 2 períodos, 2 tratamientos, de dosis única en condiciones de ayuno. Los períodos de estudio se separaron por período de eliminación de 3 semanas. Para el estudio se enroló un total de 36 sujetos (19 hombres, 17 Mujeres) de los cuales 35 de los sujetos (19 hombres, 16 mujeres) completaron el estudio. A los sujetos se les

15f

administró lo siguiente tratamientos:

[0125] A) 2 x 150mg una vez al día tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion de la invención administradas en forma oral con 240ml de agua a temperatura ambiente después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas.

[0126] B) 1 x tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de clorhidrato de bupropion una vez al día administradas en forma oral con 240ml de agua a temperatura ambiente después de un ayuno durante toda la noche de por lo menos 10 horas.

[0127] En las Figuras 3A-D se muestran los perfiles gráficos de concentración media en plasma (ng/ml) de bupropion y sus metabolitos hidroxibupropion, treoamino alcohol y eritroamino alcohol de bupropion, durante un período de tiempo de 120 horas después de la administración de 2 x 150mg una vez al día y 1 x 300mg una vez al día de las formas de dosificación, respectivamente.

[0128] Las Tablas 15a-d dan los datos farmacocinéticos de la media (± SD) para el bupropion después de la administración de 2 x tabletas con una fuerza de dosificación de 150mg administradas una vez al día o la tableta con una fuerza de dosificación de 300mg administrada una vez al día:

TABLA 15a

Parámetro farmacocinético (Media ± SD)	2 x tabletas de liberación modificada de la invención de 150mg de bupropion.HCl (n= 35)	(Media ± SD) (n= 35)
AUC_{0-t} (ng.hr/ml)	1648,85 ± 475,34	1676,61 ± 474,09
AUC_{0-Inf} (ng.hr/ml)	1702,69 ± 489,30	1728,34 ± 478,43

C_{max} (ng/ml)	150,11 ± 37,22	146,88 ± 47,61
T_{max} (horas)	4,99 ± 0,76	5,20 ± 0,88
T½	22,70 ± 7,42	21,84 ± 7,35
K_{el}	0,036 ± 0,017	0,037 ± 0,018
MRT (horas)	22,28 ± 5,50	22,92 ± 5,50

TABLA 15b

Parámetro farmacocinético (Media ± SD)	2 x tabletas de liberación modificada de la invención de 150mg de bupropion.HCl (n= 35)	1 x tableta de liberación modificada de la invención de 300mg de Bupropion.HCl (n= 35)
AUC_{0-t} (ng.hr/ml)	22506,34 ± 9372,50	22380,22 ± 8740,47
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	23643,19 ± 10373,91	23498,81 ± 9584,58
C_{max} (ng/ml)	492,97 ± 182,28	479,23 ± 172,64
T_{max} (horas)	11,66 ± 5,64	14,06 ± 5,10
T½	24,01 ± 4,85	24,09 ± 4,57
K_{el}	0,030 ± 6,94	0,030 ± 0,006
MRT (horas)	39,93 ± 6,94	41,18 ± 7,07
Proporción M/P	13,4886 ± 5,3391	13,2966 ± 5,0489

TABLA 15c

(Treoamino alcohol de bupropion)

Parámetro farmacocinético (Media ± SD)	2 x tabletas de liberación modificada de la invención de 150mg de bupropion.HCl (n= 35)	1 x tableta de liberación modificada de la invención de 300mg de Bupropion.HCl (n= 35)
AUC_{0-t} (ng.hr/ml)	7548,05 ± 3627,79	7262,88 ± 3083,24

AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	9428,73 ± 4982,30	9091,33 ± 3926,24
C_{max} (ng/ml)	173,22 ± 60,80	162,24 ± 58,97
T_{max} (horas)	7,76 ± 2,65	8,47 ± 3,41
T½	50,47 ± 16,76	51,51 ± 16,83
K_{el}	0,015 ± 0,005	0,015 ± 0,005
MRT (horas)	69,31 ± 22,44	71,33 ± 21,93
Proporción M/P	5,4378 ± 2,1088	5,2774 ± 2,0478

TABLA 15d

(Eritroamino alcohol de bupropion)

Parámetro farmacocinético (Media ± SD)	2 x tabletas de liberación modificada de la invención de 150mg de bupropion.HCl (n= 35)	1 x tableta de liberación modificada de la invención de 300mg de Bupropion.HCl (n= 35)
AUC_{0-t} (ng.hr/ml)	1508,79 ± 601,87	1441,85 ± 495,53
AUC_{0-inf} (ng.hr/ml)	1702,71 ± 777,29	1613,65 ± 623,69
C_{max} (ng/ml)	28,88 ± 6,54	27,52 ± 6,67
T_{max} (horas)	13,03 ± 3,48	15,24 ± 4,15
T½	32,15 ± 8,65	32,12 ± 9,22
K_{el}	0,023 ± 0,007	0,023 ± 0,006
MRT (horas)	51,60 ± 12,65	52,34 ± 13,44
Proporción M/P	0,9985 ± 0,3678	0,9527 ± 0,3863

[0129] En la Tabla 16 se resumen los resultados para el análisis de biodisponibilidad relativa (2 x 150mg (una vez al día) contra 1 x 300mg (una vez al día)) AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, y C_{max} se transformaron usando el logaritmo natural en condiciones de ayuno para el bupropion y sus metabolitos:

TABLA 16

Parámetro	**Bupropion**			**Hidroxibupropion**		
	90% C.I.	**Proporción entre medias geométricas**	**CV Intra-Sujeto**	**90% C.I.**	**Proporción entre medias geométricas**	**CV Intra-Sujeto**
AUC_{0-t}	93,96% - 102,76%	98,26%	11,07%	94,42% - 106,0%	100,08%	14,3%
AUC_{0-inf}	93,97% - 102.88%	98,32%	11,19%	94,23% - 105.81%	99,85%	14,32%
C_{max}	97,77% - 110,30%	103,64%	14,90%	97,76% - 108,17%	102,84%	12,51%
	Treoamino alcohol de bupropion			Eritroamino alcohol de bupropion		
Parámetro	90% C.I.	Proporción de las medias geométricas	Intra-Sujeto CV	90% C.I.	Proporción de las medias geométricas	Intra-Sujeto CV
AUC_{0-t}	96,66% - 109,16%	102,72%	15,03%	96,83% - 110,30%	103,34%	16,09%
AUC_{0-inf}	94,87% - 108,57%	101,49%	16,66%	97,09% - 110,89%	103,76%	16,42%
C_{max}	100,06% - 114,03%	106,82%	16,16%	99,41% - 111,26%	105,17%	13,91%

[0130] Los datos muestran que ambas tabletas de liberación modificada de la invención según se describe aquí y en el Ejemplo 1, tanto las tabletas con una fuerza de dosificación de 150mg suministrada como dos tabletas una vez al día como la tableta con una fuerza de dosificación de 300mg suministradas

una vez al día, son equivalentes entre sí en términos de sus parámetros farmacocinéticos con respecto al bupropion y sus metabolitos.

EJEMPLO 4

[0131] Se llevó a cabo un estudio comparativo de cuatro vías, cruzado, de rótulo abierto, dosis única, ayuno y de efecto de la comida sobre la biodisponibilidad de clorhidrato de bupropion en las tabletas de liberación modificada de 150mg según se describen aquí y en el Ejemplo 1 y tabletas Zyban® de 150mg en sujetos saludables normales no fumadores, hombres y mujeres. Dicho estudio se diseñó para evaluar la tasa y la magnitud de la absorción de bupropion en el estado con alimentos y de ayuno después de la administración de tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 150mg según se describen aquí y en el Ejemplo 1. En este estudio también se evaluaron, en paralelo, la tasa y la magnitud de la absorción de bupropion en el estado con alimentos y de ayuno después de la administración de tabletas Zyban® con una fuerza de dosificación de 150mg.

[0132] El diseño del estudio siguió un diseño cruzado en 2 períodos, 2 tratamientos, de dosis única en condiciones de ayuno y con alimentos. Los períodos de estudio se separaron por un período de eliminación de 2 semanas. En el estudio se enroló un total de 35 sujetos (24 hombres, 11 mujeres) de los cuales 32 de los sujetos (22 hombres, 10 mujeres) completaron el estudio. A los sujetos se les administró lo siguiente tratamientos:

[0133] A) 150mg una vez al día tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion de la invención en condiciones de ayuno

[0134] B) 150mg una vez al día tabletas de liberación modificada de

clorhidrato de bupropion de la invención en condiciones con alimentos

[0135] C) 150mg una vez al día tabletas Zyban® en condiciones de ayuno, y

[0136] D) 150mg una vez al día tabletas de Zyban® en condiciones con alimentos.

[0137] En las Figuras 4A-E se muestran los perfiles gráficos de concentración media en plasma (ng/ml) de bupropion y sus metabolitos hidroxibupropion, treoamino alcohol y eritroamino alcohol de bupropion, durante un período de tiempo de 72 horas después de la administración de 1 x tabletas de liberación modificada de la invención de 150mg una vez al día y 1 x una vez al día forma de dosificación de Zyban® de 150mg.

[0138] La Tabla 17 proporciona los datos de la media farmacocinética (± SD) para el bupropion después de la administración de las tabletas de liberación modificada de la invención con una fuerza de dosificación de 150mg o las tabletas Zyban® del arte anterior que se pueden obtener comercialmente en condiciones de ayuno y con alimentos para el bupropion y sus metabolitos:

TABLA 17

	Media geométrica Media aritmética ± SD (%CV)			
Parámetro farmacocinético	Tabletas de liberación modificada de 150mg de bupropion.HCl	Tabletas de liberación modificada de 150mg de bupropion.HCl de	Tabletas Zyban® de 150mg (en ayunas) (n = 32)	Tabletas Zyban® de 150mg (con alimentos) (n = 32)

	(en ayunas) (n = 32)	la invención (con alimentos) (n = 32)		
Bupropion				
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	825,1787 864,56 ± 259,86 (30,06)	882,1834 918,59 ± 271,21 (29,52)	840,5866 881,48 ± 270,64 (30,70)	1002,9491 1048,50 ± 306,63 (29,24)
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	886,1622" 923,43 ± 263,01 (28,48)	926,4870* 966,18 ± 290,02 (30,02)	884,2148* 929,01 ± 291,01 (31,32)	1043,8802* 1092,41 ± 326,05 (29,85)
C_{max} (ng/mL)	78,2884 81,78 ± 24,47 (29,93)	73,1637 75,75 ± 19,77 (26,10)	92,1115 96,96 ± 31,38 (32,37)	124,3873 128,81 ± 32,03 (24,87)
T_{max} (horas)[§]	5,13 ± 1,13 (22,02)	6,59 ± 2,18 (33,10)	3,04 ± 0,77 (25,41)	3,88 ± 1,01 (25,99)
$t_{1/2}$ (horas)[§]	18,17 ± 6,35* (34,97)	19,26 ± 6,77* (35,15)	19,88 ± 5,91* (29,75)	19,48 ± 5,45* (27,99)
K_{el} ($hora^{-1}$)[§]	0,044 ± 0,018* (41,996)	0,041 ± 0,017* (42,214)	0,039 ± 0,017* (42,096)	0,039 ± 0,015* (38,386)
MRT_{0-inf} (horas)[§]	4,81 ± 2,38* (49,43)	5,18 ± 2,99* (57,81)	4,69 ± 2,25* (47,93)	4,34 ± 2,00* (46,08)
Hidrobupropion				

AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	10745,045 12611,91 ± 8151,69 (64,63)	10939,113 12604,70 ± 7739,11 (61,40)	11514,933 12976,49 ± 6817,46 (52,54)	12975,263 14679,97 ± 8184,51 (55,75)
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	11209,310 13034,171 ± 8207,41 (62,97)	11383,270 13049,55 ± 7933,08 (60,79)	11910,790 13344,28 ± 6863,47 (51,43)	13397,186* 15129,56 ± 18370,60 (55,33)
C_{max} (ng/mL)	222,2716 245,61 ± 119,94 (48,83)	230,4191 252,46 ± 112,93 (44,73)	294,8008 316,89 ± 125,90 (39,73)	301,9918 325,85 ± 131,69 (40,42)
T_{max} (horas)[§]	15,22 ± 6.14 (40,32)	15,38 ± 4,35 (28,31)	6,04 ± 1,18 (19,56)	7,19 ± 2,91 (40,49)
$t_{1/2}$ (horas)[§]	25,19 ± 5,90 (23,42)	25,26 ± 5,98 (23,67)	25,37 ± 6,14 (24,21)	25,68 ± 5,70* (22,18)
MRT_{0-inf} (horas)[§]	5,78 ± 4.17 (72,15)	5,78 ± 3,20 (55,43)	4,84 ± 2,22 (45,85)	4,01 ± 1,87* (46,57)
Proporción M/P [§]	3,851 ± 1,097	4,029 ± 1,210	3,874 ± 1,214	4,556 ± 1,360
Treoamino alcohol de bupropion				

AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	10745,045 12611,91 ± 8151,69 (64,63)	10939,113 12604,70 ± 7739,11 (61,40)	11514,933 12976,49 ± 6817,46 (52,54)	12975,263 14679,97 ± 8184,51 (55,75)
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	11209,310 13034,171 ± 8207,41 (62,97)	11383,270 13049,55 ± 7933,08 (60,79)	11910,790 13344,28 ± 6863,47 (51,43)	13397,186* 15129,56 ± 18370,60 (55,33)
C_{max} (ng/mL)	222,2716 245,61 ± 119,94 (48,83)	230,4191 252,46 ± 112,93 (44,73)	294,8008 316,89 ± 125,90 (39,73)	301,9918 325,85 ± 131,69 (40,42)
T_{max} (horas)[§]	15,22 ± 6,14 (40,32)	15,38 ± 4,35 (28,31)	6,04 ± 1,18 (19,56)	7,19 ± 2,91 (40,49)
$t_{1/2}$ (horas)[§]	25,19 ± 5,90 (23,42)	25,26 ± 5,98 (23,67)	25,37 ± 6,14 (24,21)	25,68 ± 5,70* (22,18)
MRT_{0-inf} (horas)[§]	5,78 ± 4,17 (72,15)	5,78 ± 3,20 (55,43)	4,84 ± 2,22 (45,85)	4,01 ± 1,87* (46,57)
Proporción M/P [§]	3,851 ± 1,097	4,029 ± 1,210	3,874 ± 1,214	4,556 ± 1,360
Treoamino alcohol de bupropion				

AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	4223,4179 4686,42 ± 2736,63 (58,39)	4397,5375 4969,37 ± 3229,17 (64,98)	4376,0423 4832,84 ± 2671,85 (55,29)	5042,7155 5478,16 ± 2694,10 (49,18)
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	4466,6770 5006,42 ± 3088,85 (61,70)	4702,2669 5360,00 ± 3691,31 (68,87)	4644,3189 5147,80 ± 2897,63 (56,29)	5346,5138 5853,85 ± 3083,18* (52,67)
C_{max} (ng/mL)	81,8673 88,43 ± 37,63 (42,61)	87,4966 93,97 ± 36,82 (39,18)	107,2111 112,12 ± 34,64 (30,90)	124,7860 130,65 ± 40,68 (31,13)
T_{max} (horas)[§]	10,03 ± 3,62 (36,12)	11,94 ± 3,39 (28,39)	5,76 ± 1,02 (17,65)	5,38 ± 0,95 (17,66)
$t_{1/2}$ (horas)[§]	49,27 ± 14,83 (30,10)	50,94 ± 15,39 (30,22)	51,44 ± 14,06 (27,34)	52,82 ± 14,82* (28,05)
K_{el} ($hora^{-1}$)[§]	0,015 ± 0,005 (30,287)	0,015 ± 0,005 (30,636)	0,014 ± 0,004 (26,839)	0,014 ± 0,004* (31,030)
MRT_{0-inf} (horas)[§]	15,81 ± 12,98 (82,07)	17,89 ± 13,50 (75,49)	16,52 ± 12,41 (75,11)	18,23 ± 14,02* (76,92)

Proporción M/P [§]	3,851 ± 1,097	4,029 ± 1,210	3,874 ± 1,214	4,556 ± 1,360
Eritroamino alcohol de bupropion				
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	615,3554 675,24 ± 321,49 (47,61)	662,8840 722,75 ± 341,87 (47,30)	666,6066 716,66 ± 300,64 (41,95)	766,3201 823,24 ± 320,87 (38,98)
AUC_{0-Inf} (ng.hr/mL)	711,3752 768,15 ± 333,66 (43,44)	754,6092 916,35 ± 372,52 (45,63)	750,7705 802,32 ± 315,77 (39,36)	839,2428 893,65 ± 330,20* (36,95)
C_{max} (ng/mL)	13,6946 14,17: ± 3,85 (27,14)	14,6158 15,04 ± 3,56 (23,69)	17,2653 17,55 ± 3,23 (18,39)	18,1560 18,50 ± 3,84 (20,76)
T_{max} (horas)[§]	15,57 ± 4,65 (29,90)	14,88 ± 3,09 (20,74)	6,95 ± 1,92 (28,04)	7,88 ± 3,83 (48,57)
$t_{1/2}$ (horas)[§]	29,14 ± 8,77 (30,09)	30,39 ± 10,17 (33,47)	29,69 ± 9,37 (31,57)	31,38 ± 10,74* (34,23)
K_{el} ($hora^{-1}$)[§]	0,026 ± 0,007 (28,240)	0,025 ± 0,008 (31,201)	0,026 ± 0,009 (34,415)	0,024 ± 0,007* (30,060)
MRT_{0-Inf} (horas)[§]	17,10 ± 6,30 (36,87)	16,9 ± 9,04 (53,39)	15,10 ± 5,65 (37,44)	15,09 ± 6,62* (43,89)
Proporción M/P [§]	3,851 ± 1,097	4,029 ± 1,210	3,874 ± 1,214	4,556 ± 1,360

* n= 31

§ Expresado como media aritmética ± SD (% CV)

[0139] Los resultados del análisis de biodisponibilidad relativa (tabletas de liberación modificada de la invención en ayuno contra con alimentos) para AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, y C_{max} transformados usando el logaritmo natural en condiciones tanto con alimentos como de ayuno se resumen en la Tabla 18 para el bupropion y sus metabolitos:

TABLA 18

Parámetro	Bupropion			Hidroxibupropion		
	90% C I	Proporción entre las medias	CV Intra Sujeto	90% C I	Proporcion entre las medias	CV Intra Sujeto
AUC_{0-t}	101 74% 112 23%	106 852%	11 786%	95 30% 109 76%	102 275%	16 87
AUC_{0-inf}	100 18% 109 60%	104 788%	10 533%	95 48% 108 95%	101 993%	15 844%
C_{max}	806 58% 100 13%	99 107%	17 470%	97 20% 111 36%	104 043%	16 336%
	Treoamino alcohol de bupropion			Eritroamino alcohol de bupropion		
Parámetro	90% C I	Proporción entre las medias	CV Intra Sujeto	90% C I	Proporción entre las medias	CV Intra Sujeto
AUC_{0-t}	98 77% 109 74%	104 108%	12 646%	101 02% 114 99%	107 780%	15 564%

$AUC_{0\text{-}inf}$	100.03% 110.79%	105.274%	12.269%	100.49% 112.09%	106.132%	13.127%
C_{max}	100.41% 113.77%	106.884%	14.998%	101.23% 112.49%	106.712%	12.662%

[0140] Los datos en la Tabla 18 muestran que la biodisponibilidad de bupropion y sus metabolitos no muestra efectos de la comida es decir, las tabletas de liberación modificada de la invención que contienen clorhidrato de bupropion son bioequivalentes en presencia o ausencia de alimento como lo evidencia el hecho de que la 90% CI de la proporción de las medias geométricas para la $AUC_{0\text{-}inf}$ (y la $AUC_{0\text{-}t}$ cuando sea apropiado) y C_{max} en los estados de ayuno contra con alimentos entran dentro de los límites sugeridos por la FDA del 80-125%.

EJEMPLO 5

[0141] Se realizó un estudio comparativo de dos vías, cruzado, de rótulo abierto, dosis única, del efecto de la comida sobre la biodisponibilidad de las tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 300mg de la invención en sujetos saludables normales no fumadores, hombres y mujeres.

[0142] El estudio se diseñó para evaluar el efecto de la comida sobre la tasa y la magnitud de la absorción de las tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 300mg de la invención suministradas una vez al día en condiciones de dosis única. El diseño del estudio siguió un diseño cruzado en 2 períodos, 2 tratamientos, de dosis única en condiciones de ayuno y con alimentos. Los períodos de estudio se separaron por un período de eliminación de 2 semanas. En el estudio se enroló un total de 36 sujetos (26 hombres, 10 mujeres) de los cuales 32 de los sujetos (23 hombres, 9 mujeres) completaron el estudio. A los sujetos se les administró lo siguiente:

[0143] A) 1 x tableta con 300mg de liberación modificada luego de un

ayuno de 10 horas.

[0144] B) 1 x tableta con 300mg de liberación modificada luego de un desayuno completo con alto contenido graso.

[0145] En las Figuras 5A- D se muestran respectivamente los perfiles gráficos de concentración media en plasma (ng/ml) de bupropion y sus metabolitos hidroxibupropion, treoamino alcohol y eritroamino alcohol de bupropion, durante un período de tiempo de 120 horas después de la administración de las tabletas de liberación modificada de la invención 1 x 300mg una vez al día en condiciones con alimentos y de ayuno.

[0146] La Tabla 19 proporciona los datos farmacocinéticos de la media (±SD) para el bupropion y sus metabolitos después de la administración de las tabletas de liberación modificada de la invención con una fuerza de dosificación de 300mg en condiciones de ayuno y con alimentos:

TABLA 19

Parámetro Farmacocinético	Tabletas de liberación modificada de 300mg de bupropion.HCl (con alimentos) (n=31) Media ± SD	Tabletas de liberación modificada de 300mg de bupropion.HCl (Ayuno) (n=31) Media ± SD
Bupropion		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1775,45 ± 530,77	1628,38 ± 511,15
AUC_{0-Inf} (ng.hr/mL)	1832,54 ± 548,50	1678,36 ± 521,18
C_{max} (ng/mL)	138,36 ± 42,35	151,35 ± 48,87
T_{max} (horas)	6,16 ± 1,84	5,16 ± 0,86

$t_{1/2}$ (horas)	21,76 ± 5,85	21,21 ± 6,17
K_{el} (hora^{-1})	0,035 ± 0,011	0,036 ± 0,012
MRT (horas)	22,56 ± 4,60	21,58 ± 4,23
Hidroxibupropion		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	19733,51 ± 9411,52	18938,84 ± 8387,21
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	20886,13 ± 10230,69	19852,73 ± 9049,54
C_{max} (ng/mL)	449,05 ± 181,73	409,79 ± 154,84
T_{max} (horas)	14,32 ± 3,18	13,71 ± 5,15
$t_{1/2}$ (horas)	24,11 ± 5,21	23,95 ± 4,84
K_{el} (hora^{-1})	0,030 ± 0,007	0,030 ± 0,007
MRT (horas)	42,03 ± 7,60	41,08 ± 6,13
Proporción M/P	10,5919 ± 3,8325	11,3178 ± 4,6281
Treoamino alcohol de bupropion		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	9769,69 ± 6136,11	9032,19 ± 6595,77
AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	13280,57 ± 9398,23	11696,29 ± 9018,00
C_{max} (ng/mL)	208,39 ± 98,15	182,52 ± 99,62
T_{max} (horas)	12,26 ± 3,36	9,94 ± 4,84
$t_{1/2}$ (horas)	55,09 ± 17,66	55,25 ± 20,72
K_{el} (hora^{-1})	0,014 ± 0,004	0,014 ± 0,004
MRT (horas)	79,10 ± 25,10	78,60 ± 28,28
Proporción M/P	6,9435 ± 3,8129	6,6417 ± 3,4215
Eritroamino alcohol de bupropion		
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	1803,45 ± 693,19	1634,56 ± 741,60

AUC_{0-inf} (ng.hr/mL)	2116,01 ± 1026,23	1867,74 ± 971,96
C_{max} (ng/mL)	35,80 ± 9,13	31,03 ± 9,97
T_{max} (horas)	14,74 ± 2,71	14,16 ± 3,85
$t_{1/2}$ (horas)	35,23 ± 12,03	33,89 ± 11,02
K_{el} ($hora^{-1}$)	0,021 ± 0,006	0,022 ± 0,006
MRT (horas)	57,78 ± 17,49	54,75 ± 14,45
Proporción M/P	1,1322 ± 0,3876	1,0947 ± 0,3952

[0147] En la Tabla 20 se resumen los resultados del análisis de biodisponibilidad relativa (alimentado contra ayuno) para AUC_{0-inf}, AUC_{0-t}, y C_{max} transformados usando el logaritmo natural en condiciones tanto con alimentos como de ayuno para el bupropion y sus metabolitos:

TABLA 20

	Bupropion			**Hidroxibupropion**		
Parámetro	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	CV Intra-Sujeto	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	CV Intra-Sujeto
AUC_{0-t}	104,00% - 116,57%	110,10%	13,21	96,27%- 111,84%	103,76%	17,36%
AUC_{0-inf}	104,18% - 116,49%	110,16%	12,93%	97,03% - 112,72%	104,58%	17,35%
C_{max}	84,49%- 100,86%	92,31%	20,50%	103,44% - 116,91%	109,97%	14,17%
	Treoamino alcohol de bupropion			**Eritroamino alcohol de bupropion**		
Parámetro	90% C.I.	Proporción entre medias	CV Intra-Sujeto	90% C.I.	Proporción entre medias	CV Intra-Sujeto

		geométricas			geométricas	
AUC_{0-t}	104,31% - 121,18%	112,42%	17,36%	104,06% - 123,56%	113,39%	19,89%
AUC_{0-inf}	104,15% - 125,65%	114,39%	20,59%	105,26%- 126,61%	115,44%	21,39%
C_{max}	110,61% - 124,96%	117,57%	14,12%	110,14% - 126,40%	117,99%	15,94%

[0148] Los datos en la Tabla 20 muestran que la biodisponibilidad de bupropion y sus metabolitos provenientes de las tabletas de liberación modificada de la invención con una fuerza de dosificación de 300mg de clorhidrato de bupropion no muestran un efecto de la comida según lo evidencia el hecho de que la 90% CI de la proporción de las medias geométricas para la AUC_{0-inf} (y la AUC_{0-t} cuando sea apropiado) y C_{max} en el estado con alimentos contra el de ayuno entra dentro de los límites sugeridos por la FDA de 80-125%.

EJEMPLO 6

[0149] Se llevó a cabo un estudio comparativo de biodisponibilidad de dos vías, cruzado, de estado estacionario, de dosis múltiple, de rótulo abierto, en ayuno, de una tableta de liberación modificada de la invención con 300mg de clorhidrato de bupropion una vez al día contra las tabletas Wellbutrin® de 100mg de liberación inmediata tres veces al día en sujetos normales saludables no fumadores, hombres y mujeres. Dicho estudio se diseñó para evaluar la biodisponibilidad de una de las tabletas de liberación modificada de la invención con una fuerza de dosificación de 300mg para suministrar una vez al día con respecto a las tabletas de Wellbutrin® de liberación inmediata para

suministrar tres veces al día que se pueden obtener comercialmente del arte anterior en estado estacionario, en condiciones de ayuno.

[0150] El estudio se diseñó como un estudio cruzado en 2 períodos, 2 tratamientos, con incrementos de dosis, dosis múltiple en condiciones de ayuno con un período de eliminación de 2 semanas entre los dos períodos del estudio. En el estudio se enroló un total de 40 sujetos (27 hombres, 13 mujeres) de los cuales 30 sujetos (22 hombres, 8 mujeres) completó el estudio. A los sujetos se les administró el siguiente régimen de dosificación:

[0151] A) se administraron tabletas Wellbutrin®; 100mg en forma oral a las 0,0 horas (comenzando a las 7:00 AM) los días 1, 2, y 3 (dos veces al día) con 240ml de agua a temperatura ambiente después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas. Todos los sujetos también recibieron una segunda dosis de una tableta Wellbutrin® 100mg a las 12,0 horas con 240ml de agua a temperatura ambiente luego de un ayuno de por lo menos 1 hora. Los días 4-13, los sujetos recibieron una tableta de liberación modificada de la invención de clorhidrato de bupropion con una fuerza de dosificación de 300mg a las 0,0 horas (comenzando a las 7: AM) con 240ml de agua a temperatura ambiente después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas.

[0152] B) Se administraron tabletas Wellbutrin® 100mg en forma oral a las 0,0 horas (comenzando a las 7: 00 AM) los días 1, 2, y 3 (dos veces al día) con 240ml de agua a temperatura ambiente después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas. Todos los sujetos también recibieron una segunda dosis de una tableta Wellbutrin® de 100mg a las 12,0 horas con 240ml de agua a temperatura ambiente luego de un ayuno de por lo menos 1 hora. Los días 4-13, los sujetos recibieron una tableta Wellbutrin® de 100mg a las 0,0 horas

(comenzando a las 7: 00 AM) con 240ml de agua a temperatura ambiente, después de un ayuno nocturno de por lo menos 10 horas. Todos los sujetos recibieron después una segunda dosis de una tableta Wellbutrin® de 100mg a las 6,0 horas con 240ml de agua a temperatura ambiente luego de un ayuno de por lo menos 1 hora. Todos los sujetos recibieron también una tercera dosis de una tableta Wellbutrin® de 100mg a las 12,0 horas con 240ml de agua a temperatura ambiente, luego de un ayuno de por lo menos 1 hora.

[0153] En las Figuras 6A-E se muestran respectivamente los perfiles gráficos de concentración media en plasma (ng/ml) de bupropion y sus metabolitos hidroxibupropion, treoamino alcohol y eritroamino alcohol de bupropion, durante el período del estudio después de la administración de las tabletas de liberación modificada de la invención 1 x 300mg una vez al día y las tabletas Wellbutrin® 3 x 100mg.

[0154] La Tabla 21 proporciona los datos farmacocinéticos de la media (±SD) para el bupropion después de la administración una vez al día de la tableta de la invención de liberación modificada con una fuerza de dosificación de 300mg o la tableta Wellbutrin® de 100mg para administrar tres veces al día del arte anterior que se puede obtener comercialmente:

TABLA 21

Parámetro Cinético	Tabletas de liberación modificada de 300mg de bupropion.HCl de la invención (n=30) media ± SD	Tabletas Wellbutrin® 100mg (n=30) (Media ± SD)
Bupropion		
AUC $_{0-t}$ (ng.hr/mL)	1612,04 ± 490,27	1791,98 ± 483,43
C_{max} (ng/mL)	167,50 ± 46,56	175,40 ± 56,03
C_{min} (ng/mL)	27,64 ± 10,73	34,06 ± 12,49
T_{max} (horas)	4,90 ± 0,89	1,60 ± 0,58
Grado de Fluctuación (%)	212,56 ± 39,42	189,98 ± 38,99
C_{ave} (ng/mL)	67,17 ± 20,43	74,67 ± 20,14
Grado de desvío (%)	554,59 193,21	439,58 ± 141,64
Proporción M/P	12,92 ± 5,31	12,61 ± 5,11

218

Hidroxibupropion		
AUC $_{0-\tau}$ (ng.hr/mL)	20824,77 ± 7423,56	22456,08 ± 6889,20
C_{max} (ng/mL)	1095,64 ± 385,06	1156,34 ± 339,34
C_{min} (ng/mL)	722,23 ± 281,76	800,90 ± 262,97
T_{max} (horas)	7,30 ± 2,45	2,47 ± 0,83
Grado de Fluctuación (%)	44,34 ± 16,57	40,78 ± 31,24
C_{ave} (ng/mL)	867,70 ± 309,32	935,67 ± 287,05
Grado de desvío (%)	54,65 ± 22,48	49,19 ± 40,60
Proporción M/P	7,01 ± 1,84	6,91 ± 1,81
Treoamino alcohol de bupropion		
$AUC_{0-\tau}$ (ng.hr/mL)	10987,88 ± 3193,09	12051,42 ± 3107,48
C_{max} (ng/mL)	585,36 ± 155,83	629,81 ± 138,84
C_{min} (ng/mL)	364,42 ± 122,60	415,71 ± 122,32
T_{max} (horas)	7,83 ± 2,15	2,49 ± 0,81
Grado de Fluctuación (%)	50,47 ± 17,22	45,25 ± 21,80
C_{ave} (ng/mL)	457,83 ± 133,05	502,14 ± 129,48
Grado de desvío (%)	65,68 ± 26,11	56,34 ± 29,48
Proporción M/P	1,39 ± 0,44	1,36 ± 0,43
Eritroamino alcohol de bupropion		
$AUC_{0-\tau}$ (ng.hr/mL)	2145,70 ± 615,22	2353,73 ± 1645,40
C_{max} (ng/mL)	109,07 ± 29,98	119,37 26,82
C_{min} (ng/mL)	76,51 ± 25,69	85,59 ± 26,63
T_{max} (horas)	8,37 ± 2,04	2,40 ± 0,66
Grado de Fluctuación (%)	38,11 ± 15,25	38,90 ± 33,91
C_{ave} (ng/mL)	89,40 ± 25,63	98,07 ± 26,89
Grado de desvío (%)	46,04 ± 20,70	46,18 ± 43,72
Proporción M/P	1,39 ± 0,44	1,36 ± 0,43

[0155] En la Tabla 22 se resumen los resultados del análisis de biodisponibilidad relativa (tabletas de liberación modificada de la invención contra Wellbutrin®) para $AUC_{0-\tau}$ y C_{max} para el bupropion y sus metabolitos, transformados usando el logaritmo natural:

TABLA 22

Parámetro	Bupropion			Hidroxibupropion		
	90% C.I.	Proporción entre las medias	CV Intra-Sujeto	90% C.I.	Proporción entre las medias	CV Intra-Sujeto
$AUC_{0-\tau}$	86,14% - 92,64%	89,33%	8,27%	87,00% - 95,42%	91,11%	10,49%
C_{max}	91,08% - 103,00%	96,86%	13,97%	85,98% - 99,90%	92,68%	17,04%
Parámetro	Treoamino alcohol de bupropion			Eritroamino alcohol de bupropion		
	90% CA	Proporción entre las medias	CV Intra-Sujeto	90% CT	Proporción entre las medias	CV Intra-Sujeto
$AUC_{0-\tau}$	87,17% - 94,21%	90,63%	8,82%	87,32% - 94,66%	90,91%	9,16%

C_{max}	87,42% - 97,28%	92,22%	12,13%	84,84% - 95,89%	90,20%	13,91%

[0156] Los datos en las tablas 21 y 22 muestran que una tableta de la invención de liberación modificada con una fuerza de dosificación de 300mg administrada una vez al día es bioequivalente a la Wellbutrin® de liberación inmediata con una fuerza de dosificación de 100mg administrada tres veces al día.

EJEMPLO 7

[0157] Se llevó a cabo un estudio comparativo de dos vías, en estado estacionario, cruzado, de rótulo abierto, de dosis múltiples, en ayuno, de la biodisponibilidad de las tabletas de liberación modificada de 300mg de clorhidrato de bupropion de la invención contra el producto Zyban® de 150mg del arte anterior que se puede obtener comercialmente en sujetos normales saludables no fumadores, hombres y mujeres. El estudio se diseñó para comparar la biodisponibilidad de la forma de dosificación de las tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de clorhidrato de bupropion una vez al día contra las tabletas Zyban® de 150mg del arte anterior que se pueden obtener comercialmente, dos veces al día

[0158] El diseño del estudio siguió un diseño cruzado en 2 períodos, 2 tratamientos, de dosis múltiples en condiciones de ayuno. Los períodos de estudio se separaron por un intervalo de eliminación de 2 semanas. En el estudio se enroló un total de 54 sujetos (40 hombres, 14 mujeres) de los cuales 49 de los sujetos (37 hombres, 12 mujeres) completaron el estudio. A los sujetos se les administraron tabletas Zyban® de 150mg una vez al día desde los días 1-3 del estudio. Los días 4-17 fueron seguidos de:

[0159] A) tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de

clorhidrato de bupropion una vez al día.

[0160] B) tabletas Zyban® de 150mg dos veces al día.

[0161] En las Figuras 7A-E se muestran respectivamente los perfiles gráficos de concentración media en plasma (ng/ml) de bupropion y sus metabolitos hidroxibupropion, treoamino alcohol y eritroamino alcohol de bupropion, durante el período del estudio después de la administración de las tabletas de liberación modificada de la invención 1 x 300mg una vez al día y las 2 x tabletas de 150mg de Zyban® (dos veces al día) en condiciones de ayuno.

[0162] La Tabla 23 proporciona los datos farmacocinéticos de la media (±SD) para el bupropion después de la administración una vez al día de la tableta de la invención de liberación modificada con una fuerza de dosificación de 300mg o la tableta Zyban® de 150mg del arte anterior que se puede obtener comercialmente, dos veces al día:

TABLA 23

Parámetro farmacocinético	**Media geométrica Media aritmética (%CV)**	
	Tabletas de liberación modificada de la invención con una fuerza de dosificación de 300mg de bupropion.HCl (n=49)	Tabletas Zyban® de 150mg (n=49)
$AUC_{0-\tau}$ (ng.hr/ml)	1412,4767 1464,21 (28,12)	1561,9651 1617,72 (26,94)
C_{max} (ng/ml)	143,9693 148,81 (26,10)	135,9517 141,65 (28,36)
C_{min} (ng/ml)	23,1224	25,3277

	24,50 (35,46)	26,85 (35,28)
T_{max}(horas)*	4,92 (17,03)	3,23 (31,63)
Grado de Fluctuación (%)*	207,65 (20,47)	171,85 (19,27)
Grado de desvío (%)*	551,15 (37,98)	449,59 (26,79)
C_{ave} (ng/ml)*	61,01 (28,12)	67,41 (26,94)
MRT (horas)*	9,63 (6,57)	10,23 (2,90)
Hidroxibupropion		
$AUC_{0-\tau}$ (ng.hr/ml)	19688,697 21255,88 (38,44)	21984,655 23792,58 (39,17)
C_{max} (ng/ml)	1035,5625 1111,28 (36,14)	1114,0976 1200,37 (38,41)
C_{min} (ng/ml)	669,3453 731,59 (41,72)	775,6489 847,91 (42,12)
T_{max} (horas)*	6,61 (34,52)	4,26 (35,36)
Grado de Fluctuación (%)*	44,42 (35,50)	36,96 (50,36)
Grado de desvío (%)*	56,77 (47,41)	46,22 (75,49)
C_{ave} (ng/ml)*	885,66 (38,44)	991,36 (39,17)
MRT (horas)*	11,43 (2,87)	11,53 (1,93)
Proporción M/P*	14,538 (43,310)	14,684 (43,323)
Treoamino alcohol de bupropion		
$AUC_{0-\tau}$ (ng.hr/mL)	9040,7734 9638,64 (37,34)	10398,325 11100,02 (38,42)

C_{max} (ng/ml)	494,6250 524,91 (37,35)	542,8864 582,74 (44,35)
C_{min} (ng/mL)	285,9451 311,93 (43,69)	339,2713 370,23 (45,18)
T_{max} (horas)*	7,74 (35,60)	4,45 (35,77)
Grado de Fluctuación (%)*	55,31 (32,09)	47,10 (32,50)
Grado de desvío (%)*	75,80 (43,62)	61,76 (40,19)
C_{ave} (ng/mL)*	401,61 (37,34)	462,50 (38,42)
AMT (horas)*	11,63 (2,85)	11,74(1,76)
Proporción M/P*	6,609 (29,472)	6,830 (26,491)
Eritroamino alcohol de bupropion		
AUC $_{0-t}$ (ng·hr/mL)	1784,5115 1875,33 (31,95)	2033,8788 2125,14 (30,18)
C_{max} (ng/mL)	92,4622 97,12 (32,17)	101,5651 105,63 (28,49)
C_{min} (ng/mL)	61,3442 65,30 (36,05)	71,6863 75,83 (34,19)
T_{max} (horas)*	8,31 (38,42)	4,74 (42,77)
Grado de Fluctuación (%)*	41,87 (43,18)	35,10 (37,78)
Grado de desvío (%)*	53,00 (54,46)	43,04 (50,13)
C_{ave} (ng/mL)*	78,14 (31,95)	88,15 (30,18)

MRT (horas)*	11,73 (2,63)	11,73 (1,87)
Proporción M/P*	1,298 (27,168)	1,334 (25,504)

* Expresado como medias aritméticas (% CV)

[0163] En la Tabla 24 se resumen los resultados del análisis de biodisponibilidad relativa (tabletas de liberación modificada de la invención contra Zyban®) para $AUC_{0-\tau}$, C_{max} y C_{min} transformados usando el logaritmo natural para el bupropion y sus metabolitos:

TABLA 24

	Bupropion			**Hidroxibupropion**		
Parámetro	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	CV Intra-Sujeto	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	CV Intra-Sujeto
$AUC_{0-\tau}$	87,19% - 93,93%	90,50%	10,98%	85,87% - 93,26%	89,49%	12,17%
C_{max}	99,25% - 113,46%	106,12%	19,73%	89,02% - 97,00%	92,93%	12,66%
C_{min}	85,77% - 97,00%	91,21 %	18,14%	82,22% - 90,34%	86,19%	13,88%
	Treoamino alcohol de bupropion			**Eritroamino alcohol de bupropion**		
Parámetro	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	CV Intra-Sujeto	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	CV Intra-Sujeto
$AUC_{0-\tau}$	83,91% - 90,09%	86,94%	10,47%	84,48% - 91,09%	87,72%	11,11%
C_{max}	86,76% - ,95,78%	91,16%	14,59%	86,95% - 95,44%	91,10%	13,73%
C_{min}	80,45% - 88,16%	84,22%	13,49%	81,61% - 89,60%	85,51%	13,77%

[0164] Los datos en las Tablas 23 y 24 muestran que una tableta de liberación modificada de la invención con una fuerza de dosificación de 300mg de clorhidrato de bupropion (una vez al día) es bioequivalente a la tableta Zyban® de 150mg de liberación sostenida para tomar dos veces al día del arte anterior que se puede obtener comercialmente.

EJEMPLO 8 (EJEMPLO COMPARATIVO)

[0165] Se prepararon formulaciones de 150mg y 300mg de clorhidrato

229

de bupropion según dice en la Patente de los EE.UU. No. 6,143,327 y se evaluó la bioequivalencia en base a los datos de parámetros farmacocinéticos y biodisponibilidad relativa. Las proporciones de los componentes en el núcleo, primera y segunda formulaciones de recubrimiento que se utilizaron se muestran en la Tabla 25:

TABLA 25

	150 mg		300 mg	
	Núcleo			
Componentes	**mg**	**% del núcleo**	**mg**	**% del núcleo**
Bupropion.HCl	150,00	93,75	300,00	93,75
Aglutinante [1]	5,30	3,31	10,6	3,31
Lubricante [2]	4,70	2,94	9,40	2,94
Agua purificada [3]	110,00	*	220,00	*
Peso total del núcleo	**160,00**	**100**	**320,00**	**100,00**
	Primer recubrimiento			
Polímero formador de película insoluble en agua y permeable al agua [4]	10,96	60,8	14,40	60,00%
Polímero soluble en agua [5]	4,70	26,10	6,47	26,96
Plastificante [6]	2,34	13,01	3,13	13,04
Alcohol etílico[3]	190,00	*	230,50	*
Alcohol Isopropílico 99% [3]	10,00	*	12,35	*
Peso total del primer recubrimiento seco	**18,00**	**100,00**	**24,00**	**100,00**
	Segundo recubrimiento			
Copolímero de Ácido Metacrílico [7]	7,75	63,00	11,66	63,02
Deslizante [8]	2,30	18,70	3,45	18,65

225

Plastificante [8]	2,25	18,30	3,39	18,32
Agua purificada [3]	48,00	*	72,20	*
Peso total del segundo recubrimiento seco	**12,30**	**100,00**	**18,50**	**100,00**

[1] Alcohol polivinílico

[2] behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO)

[3] Se evaporó durante el secado

[4] Etilcelulosa 100 Premium (Ethocel®)

[5] Polivinilpirrolidona (Kollidon® 90F)

[6] Polietilenglicol 1450 (Carbowax®)

[7] poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1: 1 (Eudragit® L 30 D-55)

[8] El plastificante es una combinación de polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo en una proporción de 2: 1

[9] Dióxido de silicio (Syloid® 244)

[0166] Las tabletas se fabricaron según dice en la Patente '327.

[0167] Se llevó a cabo un estudio comparativo piloto de biodisponibilidad de tres vías, de dosis múltiples, de rótulo abierto, en ayuno, de las tabletas de clorhidrato de bupropion (2 x 150mg una vez al día) de acuerdo con la patente '327 (la patente Formulación '327') contra las tabletas Zyban® de liberación sostenida que se pueden obtener comercialmente (1 x 150mg dos veces al día) y las tabletas de Wellbutrin® (tres veces al día) en voluntarios de sexo masculino normales, saludables, fumadores y no fumadores. El propósito del estudio fue evaluar la biodisponibilidad relativa de la formulación de la Patente '327 de 150mg de clorhidrato de bupropion (2 x 150mg una vez al día) con respecto a las tabletas de liberación sostenida Zyban® de 150mg (1 x 150mg

226

dos veces al día) y las tabletas Wellbutrin® 100mg (1 x 100mg tres veces al día) condiciones de ayuno con única dosis o estado estacionario.

[0168] La Tabla 26 muestra los perfiles de la media (± SD) de concentración en plasma-tiempo para el bupropion (ng/ml) en condiciones de dosis única:

TABLA 26

Tiempo de la muestra (horas)	Tableta de la Patente '327 2 x 150mg (dos veces al día) (A)	Tabletas Zyban® SR 150mg (1 x 150mg dos veces al día) (B)	Tableta Wellbutrin® 100mg (3 x 100mg tres veces al día) (C)
0,0	11,71 ± 3,55	8,25 ± 2,74	30,01 ± 17,82
1,0	11,08 ± 2,80	53,87 ± 14,58	113,91 ± 40,96
2,0	12,95 ± 4,38	75,96 ± 13,83	104,04 ± 20,62
4,0	60,60 ± 24,59	83,71 ± 12,49	58,45 ± 12,90
5,0	ND	ND	45,92 ± 10,65
6,0	98,23 ± 31,28	64,03 ± 13,95	85,54 ± 80,91
7,0	ND	ND	104,45 ± 39,11
8,0	82,63 ± 23,84	41,69 ± 7,81	ND
9,0	ND	ND	76,79 ± 15,73
11,0	ND	ND	50,28 ± 15,09
12,0	59,47 ± 18,45	21,50 ± 4,50	110,38 ± 71,29
13,0	ND	51,03 ± 34,38	120,69 ± 32,81
14,0	ND	84,04 ± 41,74	ND
15,0	ND	ND	75,30 ± 20,36
16,0	ND	86,15 ± 37,20	58,53 ± 15,44
18,0	32,46 ± 9,52	55,48 ± 13,29	ND

20,0	ND	ND	33,45 ± 7,40
24,0	20,21 ± 5,28	27,81 ± 7,77	24,14 ± 6,03

[0169] La Tabla 27 proporciona los datos farmacocinéticos de la media (±SD) para el bupropion después de la administración de las tabletas que se muestra en la Tabla 25:

TABLA 27

Parámetro farmacocinético (Media ± SD)	Formulación '327 (n = 15)	Zyban® (n=15)	Wellbutrin® (n=15)
AUC $_{0-24}$ (ng.hr/mL)	1151,65 ± 244,28	1301,05 ± 214,04	1622,89 ± 318,02
C_{max} (ng/ml)	103,77 ± 28,13	112,68 ± 37,06	163,10 ± 56,84
T_{max} (horas)	6,40 ± 1,88	11,07 ± 5,85	6,87 ± 5,60

[0170] Los resultados del análisis de biodisponibilidad relativa para AUC0 24 (ng.hr/ml), y C_{max} (ng/ml) que se muestra en la Tabla 27, transformados usando el logaritmo natural se resumen en la Tabla 28:

TABLA 28

Parámetro	AUC_{0-24}			C_{max}		
	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	C.V. Intra-Sujeto	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	C.V. Intra-Sujeto
Formulación '327 contra Zyban®	78% - 99%	88%	23,65%	78% - 111%	93%	31,44%
Formulación '327 contra Wellbutrin®	63% - 80%	71%	38,79%	54% - 76%	64%	52,35%

[0171] La Tabla 29 muestra los perfiles de la media (± SD) de la

concentración en estado estacionario en plasma-tiempo para el bupropion (ng/ml) para la composición de tableta que se muestra en la Tabla 25:

TABLA 29

Tiempo de la muestra (horas)	Tableta de la Patente '327 (2 x 150mg dos veces al día)	Tabletas Zyban® 150mg SR (1 x 150mg dos veces al día)	Wellbutrin® tableta 100mg (3 x 100mg tres veces al día)
0,0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
0,0	11,71 ± 3,55	8,25 ± 2,74	30,01 ± 17,82
0,0	20,21 ± 5,28	27,81 ± 7,77	24,14 ± 6,03
0,0	22,22 ± 5,80	34,12 ± 8,51	27,11 ± 8,31
0,0	21,58 ± 6,21	32,70 ± 9,94	27,33 ± 8,79
0,0	23,44 ± 8,31	31,96 ± 8,83	28,71 ± 11,05
1,0	21,47 ± 7,06	64,22 ± 18,93	112,09 ± 29,65
2,0	24,37 ± 8,77	90,76 ± 18,63	116,66 ± 27,01
4,0	87,61 ± 36,30	94,97 ± 19,30	61,94 ± 16,35
5,0	ND	ND	49,43 ± 13,56
6,0	101,39 ± 25,48	73,35 ± 17,94	85,34 ± 52,23
7,0	ND	ND	112,05 ± 46,38
8,0	77,06 ± 16,40	52,56 ± 11,74	ND
9,0	ND	ND	87,11 ± 23,77
11,0	ND	ND	55,49 ± 17,50
12,0	58,88 ± 16,23	31,23 ± 9,05	115,93 ± 53,59
13,0	ND	58,01 ± 21,81	117,74 ± 39,87
14,0	ND	105,36 ± 42,68	ND
15,0	ND	ND	74,33 ± 17,77

225

16,0	ND	93,55 ± 23,49	60,45 ± 14,56
18,0	34,69 ± 8,82	65,80 ± 14,61	ND
20,0	ND	ND	39,86 ± 12,55
24,0	23,30 ± 6,75	33,15 ± 9,39	29,49 ± 10,09
48,0	8,80 ± 4,20	12,02 ± 4,84	11,11 ± 4,68
72,0	4,61 ± 2,60	5,75 ± 3,06	5,59 ± 2,75
96,0	2,25 ± 1,82	3,03 ± 2,01	2,35 ± 1,45
120,0	1,01 ± 1,12	1,43 ± 1,44	1,35 ± 1,53

[0172] La Tabla 30 muestra los datos farmacocinéticos de la media (±SD) para el bupropion en condiciones de estado estacionario después de la administración de las tabletas que se muestran en la Tabla 25:

TABLA 30

Parámetro farmacocinético (media ±SD)	Formulación '327 (n=15)	Zyban® (n=15)	Wellbutrin® (n=15)
AUC_{0-24} (ng.hr/ml)	1251,45 ± 257,24	1554,77 ± 293,70	1728,31 ± 374,54
C_{max} (ng/ml)	112,24 ± 26,42	119,77 ± 27,76	156,19 ± 32,27
T_{max} (hrs)	5,33 ± 1,23	11,47 ± 5,04	9,00 ± 4,14

[0173] En la Tabla 31 se resumen los resultados del análisis de biodisponibilidad relativa para AUC_{0-24} (ng.hr/ml), y C_{max} (ng/ml) que se muestran en la Tabla 30, transformados usando el logaritmo natural:

TABLA 31

Parámetro	$AUC_{(0-24)}$			C_{max}		
	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	C.V. Intra-sujeto	90% C.I.	Proporción entre medias geométricas	C.V. Intra-sujeto

Formulación '327 contra Zyban®	71% - 91%	80%	20,06%	82% - 108%	94%	22,55 %
Formulación '327 contra Wellbutrin®	64% - 82%	73%	20,06%	62% - 82%	72%	22,65 %

[0174] Los datos farmacocinéticos y de biodisponibilidad relativa muestran que la 90% CI para la formulación según dice en la patente '327 no entra dentro del rango entre 80% - 125% sugerido por la FDA para que un producto sea bioequivalente. Por lo tanto, los datos muestra que la patente Formulación '327 no es bioequivalente a las tabletas Zyban®/Wellbutrin® SR o de Wellbutrin® que se pueden obtener comercialmente.

Reivindicaciones

1. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de una sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, y excipientes convencionales;

(ii) un primer recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho primer recubrimiento para controlar la liberación,

donde la tableta de liberación modificada es bioequivalente y muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera no más de aproximadamente 20% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera entre aproximadamente 15% y aproximadamente 45% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera entre aproximadamente 40% y aproximadamente 90% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 80% del contenido de bupropion.

2. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 1 donde dicha barrera de humedad no funciona como un recubrimiento entérico según se define mediante una prueba de la USP que requiere que al poner en HCl 0,1N durante una hora una tableta recubierta por una capa de recubrimiento entérico, la cantidad total de la droga que se libera desde el núcleo no sea mayor de 10% y que no se libere menos del 75% de la droga después de 45 minutos en una solución amortiguadora de pH a pH 6,8.

3. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 2 ó 3, donde dicha barrera de humedad comprende un polímero de recubrimiento entérico,

un plastificante y un intensificador de permeación.

4. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 2 ó 3 donde la aplicación de la barrera de humedad a la tableta recubierta de liberación controlada da como resultado una ganancia total de peso no mayor de aproximadamente 6% con respecto al peso seco de la tableta.

5. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 2 donde la aplicación de la barrera de humedad a la tableta recubierta de liberación controlada da como resultado una ganancia total de peso no mayor de aproximadamente 2,5% con respecto al peso seco de la tableta.

6. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 3 donde el polímero entérico es un polímero acrílico.

7. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 6 donde dicho polímero acrílico es un copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

8. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 3, que comprende aproximadamente 150mg de dicha sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, y donde la cantidad de dicho polímero entérico varía dentro del rango entre 1% y 3% del peso seco de la tableta y comprende entre 55% y 70% del peso seco de la barrera de humedad.

9. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 3, que comprende aproximadamente 300mg de dicha sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, y donde la cantidad de dicho polímero entérico varía dentro del rango entre 1,5% y 3,0% del peso seco de la tableta y comprende entre 30% y 90% del peso seco de la barrera de humedad.

10. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 8 donde dicho polímero entérico es un copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

11. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 9 donde dicho polímero entérico es un copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

12. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 10 donde el polímero es Eudragit L 30 D- 55.

13. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 11 donde dicho polímero es Eudragit L 30 D- 55.

14. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 donde dicha tableta muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera entre aproximadamente 2% y aproximadamente 18% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera entre aproximadamente 21% y aproximadamente 37% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera entre aproximadamente 60% y aproximadamente 85% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 93% del contenido de bupropion.

15. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 14 donde dicha tableta muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera entre aproximadamente 4% y aproximadamente 8% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera entre aproximadamente 28% y aproximadamente 34% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera entre aproximadamente 68% y aproximadamente 74% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 96% del contenido de bupropion.

16. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 15 donde

dicha tableta muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera aproximadamente 5% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera aproximadamente 32% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera aproximadamente 74% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 99% del contenido de bupropion.

17. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 16 donde dicha sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico es clorhidrato de bupropion.

18. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 17 donde dicho bupropion está presente por lo menos en aproximadamente 94% en peso del núcleo.

19. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-18 donde dichos excipientes convencionales comprenden además un aglutinante y un lubricante.

20. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 19 donde dicho aglutinante está presente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del peso seco del núcleo.

21. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 20 donde dicho aglutinante está presente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo.

22. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 21 donde dicho aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, alcohol polivinílico y cualquier combinación de los mismos.

23. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 22 donde dicho aglutinante es alcohol polivinílico.

24. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 19 donde dicho lubricante está presente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del peso seco del núcleo.

25. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 24 donde dicho lubricante está presente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo.

26. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 25 donde dicho lubricante se selecciona entre el grupo que consiste en behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y cualquier combinación de los mismos.

27. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 26 donde dicho lubricante es behenato de glicerilo.

28. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 donde dicho recubrimiento para controlar la liberación consiste esencialmente en un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua.

29. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 28 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en entre aproximadamente 35% y aproximadamente 60% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

30. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 29 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 50% en peso del peso seco de dicho

recubrimiento para controlar la liberación.

31. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 30 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 45% en peso del peso seco de la tableta.

32. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 31 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua se selecciona entre el grupo que consiste en un éter de celulosa, un éster de celulosa, alcohol polivinílico y cualquier combinación de los mismos.

33. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 32 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua es un éter de celulosa.

34. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 33 donde dicho éter de celulosa se selecciona entre el grupo que consiste en etilcelulosa de grado PR100, etilcelulosa de grado PR20 y cualquier combinación de las mismas.

35. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 34 donde dicho éter de celulosa es etilcelulosa de grado PR100.

36. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 28-35 donde dicho plastificante está presente en entre aproximadamente 6% y aproximadamente 30% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

37. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 36 donde dicho plastificante está presente en aproximadamente 12% en peso del peso seco de dicho recubrimiento de liberación controlada.

38. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 37 donde

dicho plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en polioles, ésteres orgánicos, aceites/glicéridos y cualquier combinación de los mismos.

39. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 38 donde dicho plastificante es un poliol.

40. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 39 donde dicho poliol es polietilenglicol 1450.

41. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 28-40 donde dicho polímero soluble en agua está presente en entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

42. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 41 donde dicho polímero soluble en agua está presente en aproximadamente 43% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

43. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 42 donde dicho polímero soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y cualquier combinación de los mismos.

44. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 43 donde dicho polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.

45. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 28-44 donde la proporción del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua es entre aproximadamente 3: 1: 4 y aproximadamente 5: 1: 3.

46. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 45 donde la proporción del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al

agua: plastificante: polímero soluble en agua es aproximadamente 4: 1: 3.

47. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 28-44 donde la proporción del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua es entre aproximadamente 7: 2: 6 y aproximadamente 19: 5: 18.

48. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 47 donde la proporción del polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua: plastificante: polímero soluble en agua es aproximadamente 13: 4: 12.

49. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 28 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es entre aproximadamente 3% y aproximadamente 30% en peso del peso seco del núcleo.

50. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 49 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es entre aproximadamente 13% y aproximadamente 16% en peso del peso seco del núcleo.

51. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 50 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es entre aproximadamente 8% y aproximadamente 10% en peso del peso seco del núcleo.

52. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 50 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es aproximadamente 15% en peso del peso seco del núcleo.

53. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 51 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es

aproximadamente 9% en peso del peso seco del núcleo.

54. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 1 donde dicha barrera de humedad comprende un polímero de recubrimiento entérico, un plastificante y un intensificador de permeación.

55. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 54 donde dicho polímero entérico está presente en entre aproximadamente 30% y aproximadamente 90% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

56. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 55 donde dicho polímero entérico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

57. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 56 donde dicho polímero entérico es copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

58. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 57 donde el polímero es Eudragit® L30 D- 55.

59. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 54 donde dicho plastificante está presente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 30% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

60. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 59 donde dicho plastificante está presente en aproximadamente 10% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

61. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 60 donde dicho plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en polioles, ésteres orgánicos, aceites/glicéridos y cualquier combinación de los mismos.

62. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 61 donde dicho plastificante es una combinación de un éster orgánico y poliol.

63. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 62 donde dicha combinación de plastificante tiene una proporción de aproximadamente 1 parte de éster orgánico y aproximadamente 2 partes de poliol.

64. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 63 donde dicho éster orgánico es éster trietílico y dicho poliol es polietilenglicol 1450.

65. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 54 donde dicho intensificador de permeación está presente en entre aproximadamente 20% y aproximadamente 40% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

66. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 65 donde dicho intensificador de permeación está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de la barrera de humedad.

67. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 66 donde dicho intensificador de permeación se selecciona entre el grupo que consiste en dióxido de silicio, sílice coloidal, lactosa, polímeros hidrofílicos, cloruro de sodio, óxido de aluminio, óxido de aluminio coloidal, sílice, celulosa microcristalina y cualquier combinación de los mismos.

68. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 67 donde dicho intensificador de permeación es dióxido de silicio.

69. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 54-68 donde dicho polímero de recubrimiento entérico, plastificante e intensificador de permeación está presente en una proporción de aproximadamente 13: 2: 5.

70. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 54 donde el peso ganado después de aplicar la barrera de humedad no es mayor de aproximadamente 6% en peso del peso seco de la tableta.

241

71. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 70 donde el peso ganado después de aplicar la barrera de humedad no es mayor de aproximadamente 2,5% en peso del peso seco de la tableta.

72. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de una sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad no funciona como un recubrimiento entérico según se define mediante una prueba de la USP que requiere que al poner en HCl 0,1N durante una hora una tableta recubierta por una capa de recubrimiento entérico, la cantidad total de la droga que se libera desde el núcleo no sea mayor de 10% y después de 45 minutos en solución amortiguadora de pH a pH 6,8 se libere no menos del 75% de la droga,

donde la tableta de liberación modificada es bioequivalente y muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera no más de aproximadamente 20% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera entre aproximadamente 15% y aproximadamente 45% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera entre aproximadamente 40% y aproximadamente 90% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 80% del contenido de bupropion.

73. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde la aplicación de la barrera de humedad a la tableta recubierta de liberación controlada da como resultado una ganancia total de peso no mayor de aproximadamente 6% con respecto al peso seco de la tableta.

74. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde la aplicación de la barrera de humedad a la tableta recubierta de liberación controlada da como resultado una ganancia total de peso no mayor de aproximadamente 2,5% con respecto al peso seco de la tableta.

75. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde dicha barrera de humedad comprende un polímero de recubrimiento entérico, un plastificante y un intensificador de permeación.

76. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 75 donde el polímero entérico es un polímero acrílico.

77. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 76 donde dicho polímero acrílico es un copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

78. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 77 donde dicho polímero es Eudragit® L30 D- 55.

79. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 75, que comprende aproximadamente 150mg de dicha sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, y donde la cantidad de dicho polímero entérico varía dentro del rango entre 1% y 3% del peso seco de la tableta y comprende entre 55% y 70% del peso seco de la barrera de humedad.

80. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 75, que comprende aproximadamente 300mg de dicha sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico, y donde la cantidad de dicho polímero entérico varía dentro

del rango entre 1,5% y 3,0% del peso seco de la tableta y comprende entre 30% y 90% del peso seco de la barrera de humedad.

81. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 80 donde dicho polímero entérico es un copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

82. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 80 donde dicho polímero entérico es un copolímero de ácido metacrílico de tipo C.

83. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 81 donde el polímero es Eudragit L 30 D-55.

84. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 82 donde el polímero es Eudragit L 30 D-55.

85. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde la barrera de humedad comprende un polímero de recubrimiento entérico, un plastificante, y un intensificador de permeación, donde dicho polímero entérico está presente en aproximadamente 66% del peso seco de la barrera de humedad, dicho plastificante está presente en aproximadamente 10% del peso seco de la barrera de humedad y dicho intensificador de permeación está presente en aproximadamente 25% del peso seco de la barrera de humedad, y donde el peso ganado después de aplicar la barrera de humedad no es mayor de aproximadamente 2,5% en peso del peso seco de la tableta.

86. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 85 donde dicha tableta muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera entre aproximadamente 2% y aproximadamente 18% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera entre aproximadamente 21% y aproximadamente 37% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera entre aproximadamente 60% y

aproximadamente 85% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 93% del contenido de bupropion.

87. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 86 donde dicha tableta muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera entre aproximadamente 4% y aproximadamente 8% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera entre aproximadamente 28% y aproximadamente 34% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera entre aproximadamente 68% y aproximadamente 74% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 96% del contenido de bupropion.

88. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 87 donde dicha tableta muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera aproximadamente 5% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas se libera aproximadamente 32% del contenido de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas se libera aproximadamente 74% del contenido de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 99% del contenido de bupropion.

89. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde dicha sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico es clorhidrato de bupropion.

90. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 89 donde dicha sal de bupropion aceptable para uso farmacéutico está presente por lo menos en aproximadamente 94% en peso del peso seco del núcleo.

91. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde dichos excipientes convencionales comprenden además un aglutinante y un lubricante.

92. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 91 donde dicho aglutinante está presente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del peso seco del núcleo.

93. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 92 donde dicho aglutinante está presente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo.

94. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 93 donde dicho aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en almidón modificado, gelatina, polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, alcohol polivinílico y cualquier combinación de los mismos.

95. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 94 donde dicho aglutinante es alcohol polivinílico.

96. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 91-95 donde dicho lubricante está presente en entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del peso seco del núcleo.

97. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 96 donde dicho lubricante está presente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo.

98. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 97 donde dicho lubricante se selecciona entre el grupo que consiste en behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y cualquier

combinación de los mismos.

99. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 98 donde dicho lubricante es behenato de glicerilo.

100. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en entre aproximadamente 35% y aproximadamente 60% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

101. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 100 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 50% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

102. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 100 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua está presente en aproximadamente 45% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

103. La tableta de liberación modificada de cualquiera de las reivindicaciones 100-102 donde dicho polímero formador de película, insoluble en agua, y permeable al agua se selecciona entre el grupo que consiste en un éter de celulosa, un éster de celulosa, alcohol polivinílico y cualquier combinación de los mismos.

104. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 103 donde dicho polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua es un éter de celulosa.

105. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 104 donde dicho éter de celulosa se selecciona entre el grupo que consiste en etilcelulosa

de grado PR100, etilcelulosa de grado PR20 y cualquier combinación de las mismas.

106. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 105 donde dicho éter de celulosa es etilcelulosa de grado PR100.

107. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde dicho plastificante en dicho recubrimiento para controlar la liberación está presente en entre aproximadamente 6% y aproximadamente 30% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

108. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 107 donde dicho plastificante en dicho recubrimiento para controlar la liberación está presente en aproximadamente 12% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

109. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 108 donde dicho plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en polioles, ésteres orgánicos, aceites/glicéridos y cualquier combinación de los mismos.

110. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 109 donde dicho plastificante es un poliol.

111. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 110 donde dicho poliol es polietilenglicol 1450.

112. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde dicho polímero soluble en agua está presente en entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% en peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

113. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 112 donde dicho polímero soluble en agua está presente en aproximadamente 43% en

peso del peso seco de dicho recubrimiento para controlar la liberación.

114. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 113 donde dicho polímero soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y cualquier combinación de los mismos.

115. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 114 donde dicho polímero soluble en agua es polivinilpirrolidona.

116. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 72 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es entre aproximadamente 3% y aproximadamente 30% en peso del peso seco del núcleo.

117. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 116 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es entre aproximadamente 13% y aproximadamente 16% en peso del peso seco del núcleo.

118. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 117 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es entre aproximadamente 8% y aproximadamente 10% en peso del peso seco del núcleo.

119. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 117 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es en aproximadamente 15% en peso del peso seco del núcleo.

120. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 118 donde el peso ganado luego de aplicar el recubrimiento para controlar la liberación es en aproximadamente 9% en peso del peso seco del núcleo.

121. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 71 donde dicho polímero entérico es copolímero de ácido metacrílico C.

122. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 121 donde el polímero es Eudragit® L30 D-55.

123. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 75 donde dicho plastificante en dicha barrera de humedad se selecciona entre el grupo que consiste en polioles, ésteres orgánicos, aceites/glicéridos y cualquier combinación de los mismos.

124. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 123 donde dicho plastificante es una combinación de un éster orgánico y poliol.

125. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 124 donde dicha combinación de plastificante tiene una proporción de aproximadamente 1 parte de éster orgánico y aproximadamente 2 partes de poliol.

126. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 125 donde dicho éster orgánico es éster trietílico y dicho poliol es polietilenglicol 1450.

127. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 75 donde dicho intensificador de permeación en dicha barrera de humedad se selecciona entre el grupo que consiste en dióxido de silicio, sílice coloidal, lactosa, polímeros hidrofílicos, cloruro de sodio, óxido de aluminio, óxido de aluminio coloidal, sílice, celulosa microcristalina y cualquier combinación de los mismos.

128. La tableta de liberación modificada de la reivindicación 127 donde dicho intensificador de permeación es dióxido de silicio.

129. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion, alcohol polivinílico, behenato de glicerilo, donde dicho clorhidrato de

bupropion está presente por lo menos en aproximadamente 94% en peso del peso seco del núcleo, dicho alcohol polivinílico está presente en aproximadamente 3% en peso del peso seco del núcleo, y dicho behenato de glicerilo está presente en aproximadamente 3% en peso del peso seco de cada núcleo;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende etilcelulosa de grado PR 100, polietilenglicol 1450, y polivinilpirrolidona, donde dicho etilcelulosa de grado PR 100 está presente en entre aproximadamente 45% y aproximadamente 50% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación, dicho polietilenglicol 1450 está presente en aproximadamente 12% en peso del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación, y dicho polivinilpirrolidona está presente en entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50% del peso seco del recubrimiento para controlar la liberación, donde la cantidad de dicho recubrimiento para controlar la liberación que se aplica es entre aproximadamente 9% y aproximadamente 15% en peso del peso seco del núcleo de la tableta; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de 1 parte de citrato de trietilo a 2 partes de polietilenglicol 1450,

y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta;

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera aproximadamente 5% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas, se libera aproximadamente 32% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas, se libera aproximadamente 74% del contenido de clorhidrato de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 99% del contenido de clorhidrato de bupropion.

130. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero formador de película, insoluble en agua y que es permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en

aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y donde, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración provee una C_{max} de bupropion en plasma sanguíneo a entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 8 horas (T_{max}) después de la administración de la tableta de liberación modificada.

131. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en

aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y donde, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración provee una C_{max} de bupropion en plasma sanguíneo aproximadamente 5 horas (T_{max}) después de la administración de la tableta de liberación modificada.

132. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en

una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y donde, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración provee una C_{max} de bupropion que varía dentro del rango entre aproximadamente 60ng/ml y aproximadamente 280ng/ml en plasma sanguíneo aproximadamente 5 horas (T_{max}) después de la administración de una dosis de 300mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion o una dosis de 2 x 150mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion.

133. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en

aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y donde, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración muestra un perfil de concentración en plasma sanguíneo para el bupropion según se muestra en la Figura 3A después de la administración de una dosis de 300mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion o una dosis de 2 x 150mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion.

134. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero formador de película, insoluble en agua, permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende:

copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y donde, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración muestra una $AUC_{(0-t)}$ para el bupropion entre aproximadamente 800ng.hr/ml y aproximadamente 2850ng.hr/ml después de la administración de una dosis de 300mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion o una dosis de 2 x 150mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion.

135. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y donde, cuando se administra en el estado de ayuno dicha tableta de liberación modificada a un paciente que necesita dicha administración muestra una $AUC_{(0-t)}$ para el bupropion de entre aproximadamente 840ng.hr/ml y aproximadamente 3000ng.hr/ml después de la administración de una dosis de 300mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion o una dosis de 2 x 150mg una vez al día de dichas tabletas de liberación modificada de clorhidrato de bupropion.

136. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero

insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde, cuando dicha tableta de liberación modificada se administra como una dosis de 2 x 150mg una vez al día o una dosis de 300mg una vez al día a un paciente en el estado de ayuno que necesita dicha administración es bioequivalente al Zyban®/Wellbutrin® SR.

137. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta;

donde cuando se administra dicha tableta de liberación modificada como una dosis de 2 x 150mg una vez al día o una dosis de 300mg administrada una vez al día a un paciente que necesita dicha administración no muestra efectos de la comida.

138. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de una sal de clorhidrato de bupropion aceptable para uso farmacéutico y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para

controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta;

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y donde, cuando se administra una única dosis de dicha tableta de liberación modificada a un paciente en el estado de ayuno o con alimentos que necesita dicha administración muestra curvas de concentración media en plasma-tiempo según se muestra en la Figura 4A.

139. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende:

copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde, cuando dicha tableta de liberación modificada se administra como una dosis de 300mg una vez al día a un paciente en el estado de ayuno que necesita dicha administración es bioequivalente a tabletas Wellbutrin® administradas 1 x 300mg (tres veces al día) en estado estacionario.

140. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en

aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde, cuando dicha tableta de liberación modificada se administra como una dosis de 300mg una vez al día a un paciente en el estado de ayuno que necesita dicha administración es bioequivalente al Zyban® administrado 1 x 150mg dos veces al día (dos veces al día) en estado estacionario.

141. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en

aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde el contenido de humedad no es mayor de aproximadamente 0,4% en dicha tableta cuando se almacena a 40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH en un disco abierto durante aproximadamente 10 días.

142. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio

está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 95% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 12 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

143. La tableta de la reivindicación 142 donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 97% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 12 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

144. La tableta de la reivindicación 142 donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 98% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 12 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

145. La tableta de la reivindicación 142 donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 99% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 12 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

146. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero formador de película insoluble en agua y que es permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde el contenido de humedad no es mayor de aproximadamente 1% en dichas tabletas cuando se almacenan a 40°C ± 2°C / 75% RH ± 5% RH después de almacenarlas durante aproximadamente 6 meses.

147. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion y excipientes convencionales;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende un polímero insoluble en agua, formador de película, y permeable al agua, un plastificante y un polímero soluble en agua, y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende: copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol 1450, citrato de trietilo y dióxido

de silicio, donde dicho copolímero de ácido metacrílico está presente en aproximadamente 66% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde dichos polietilenglicol 1450 y citrato de trietilo están presentes en aproximadamente 10% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad en una proporción de aproximadamente 1 parte de citrato de trietilo y aproximadamente 2 partes de polietilenglicol 1450 y dicho dióxido de silicio está presente en aproximadamente 25% en peso del peso seco de dicha barrera de humedad, donde la cantidad de dicha barrera de humedad que se aplica no es más de aproximadamente 2,5% del peso seco de la tableta,

donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 95% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 18 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

148. La tableta de la reivindicación 147 donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 97% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 18 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60%RH ± 5% RH.

149. La tableta de la reivindicación 147 donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 98% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 18 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

150. La tableta de la reivindicación 147 donde dicha tableta contiene por lo menos aproximadamente 99% de clorhidrato de bupropion no degradado después de almacenarlo durante 18 meses a aproximadamente 25°C ± 2°C / 60% RH ± 5% RH.

151. La tableta de liberación modificada de las reivindicaciones 18, 30,

36, 41, 46, 52, 56, 60, 66, 69, 71, 90, 101,108, 112, 119, ó 141-150, donde dicha tableta contiene 150mg de clorhidrato de bupropion.

152. La tableta de liberación modificada de las reivindicaciones 18, 31, 36, 42, 48, 53, 56, 60, 66, 69, 71, 90, 102, 108, 113, 120, ó 141-150, donde dicha tableta contiene 300mg de clorhidrato de bupropion.

153. Una tableta de liberación modificada que comprende:

(i) un núcleo que comprende aproximadamente 150mg de clorhidrato de bupropion, aproximadamente 5,3mg de alcohol polivinílico, aproximadamente 4,7mg de behenato de glicerilo;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende aproximadamente 12mg de etilcelulosa de grado PR 100, aproximadamente 3mg de polietilenglicol 1450, y aproximadamente 9mg de polivinilpirrolidona, donde se aplican sobre dicho núcleo aproximadamente 24mg del recubrimiento de liberación controlada; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende aproximadamente 4,6mg de copolímero de ácido metacrílico, aproximadamente 0,46mg de polietilenglicol 1450, aproximadamente 0,23mg de citrato de trietilo y aproximadamente 1,72mg de dióxido de silicio, donde se aplican aproximadamente 7mg de la barrera de humedad sobre los núcleos recubiertos de liberación controlada, y

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera aproximadamente 5% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego

de aproximadamente 4 horas, se libera aproximadamente 32% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas, se libera aproximadamente 74% del contenido de clorhidrato de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 99% del contenido de clorhidrato de bupropion.

154. Una tableta de liberación modificada que comprende:

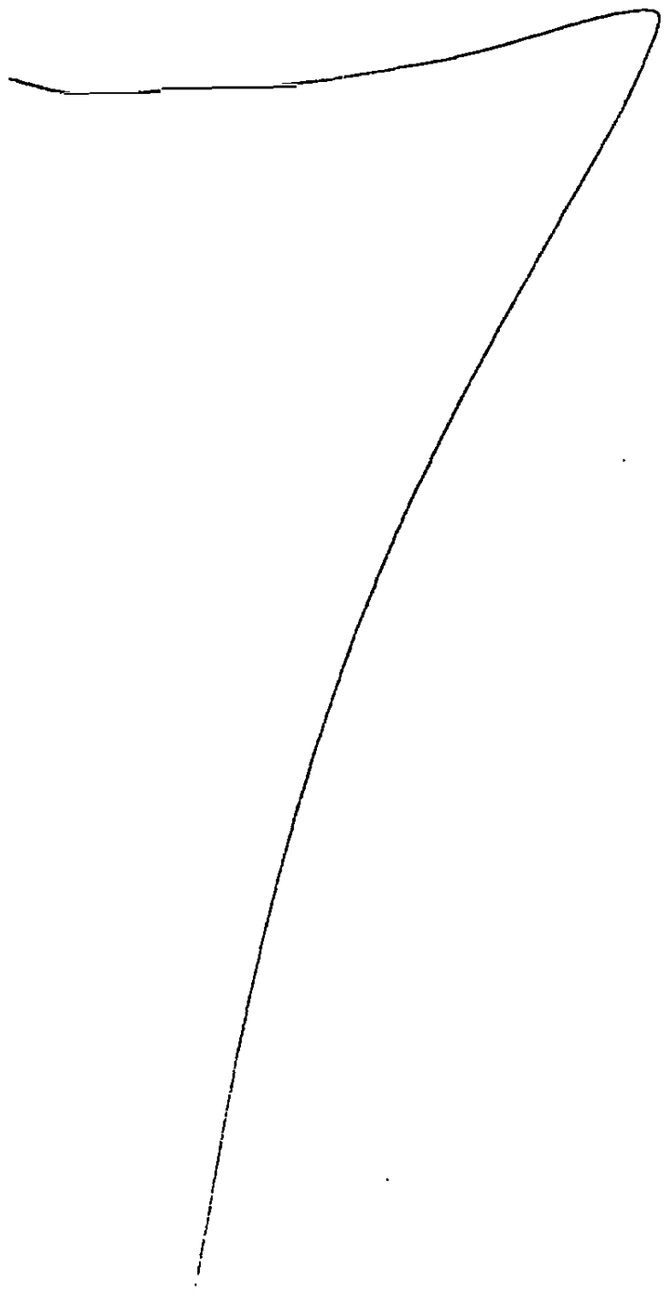
(i) un núcleo que comprende aproximadamente 300mg de clorhidrato de bupropion, aproximadamente 10,6mg de alcohol polivinílico, aproximadamente 9,4mg de behenato de glicerilo;

(ii) un recubrimiento para controlar la liberación que rodea dicho núcleo, donde dicho recubrimiento para controlar la liberación comprende aproximadamente 13,1mg de etilcelulosa de grado PR 100, aproximadamente 3,6mg de polietilenglicol 1450, y 12,4mg de polivinilpirrolidona, donde se aplican sobre dicho núcleo aproximadamente 29mg del recubrimiento de liberación controlada; y

(iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento para controlar la liberación, donde dicha barrera de humedad comprende aproximadamente 6,9mg de copolímero de ácido metacrílico, aproximadamente 0,7mg de polietilenglicol 1450, 0,35mg de citrato de trietilo y aproximadamente 2,6mg de dióxido de silicio, donde se aplican aproximadamente 10,5mg de la barrera de humedad sobre los núcleos recubiertos de liberación controlada, y

donde dicha tableta de liberación modificada es bioequivalente y muestra un perfil de disolución tal que luego de aproximadamente 2 horas se libera aproximadamente 5% del contenido de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 4 horas, se libera aproximadamente 32% del contenido

de clorhidrato de bupropion, luego de aproximadamente 8 horas, se libera aproximadamente 74% del contenido de clorhidrato de bupropion y luego de aproximadamente 16 horas se libera no menos de aproximadamente 99% del contenido de clorhidrato de bupropion.



TABLETA DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE CLORHIDRATO DE BUPROPION

Resumen

Una tableta de liberación modificada de clorhidrato de bupropion que comprende (i) un núcleo que comprende una cantidad efectiva de clorhidrato de bupropion, un aglutinante, un lubricante; y (ii) un recubrimiento de liberación controlada que rodea dicho núcleo; y (iii) una barrera de humedad que rodea dicho recubrimiento de liberación controlada, donde la tableta de liberación modificada es bioequivalente a las tabletas Wellbutrin® o Zyban®/Wellbutrin® SR.

Figura 1

Disolución de tabletas de liberación modificada de 150mg de bupropion HCl

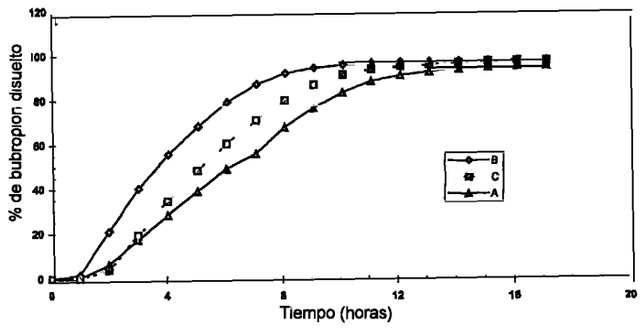


Figura 2A

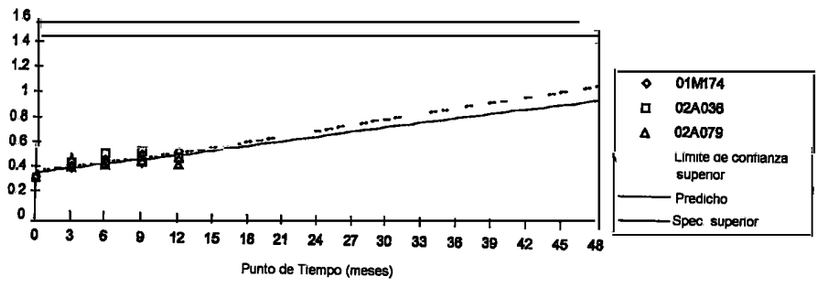

1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48
Punto de Tiempo (meses)
01M174
02A036
02A079
Límite de confianza superior
Predicho
Spec superior

Figura 2B

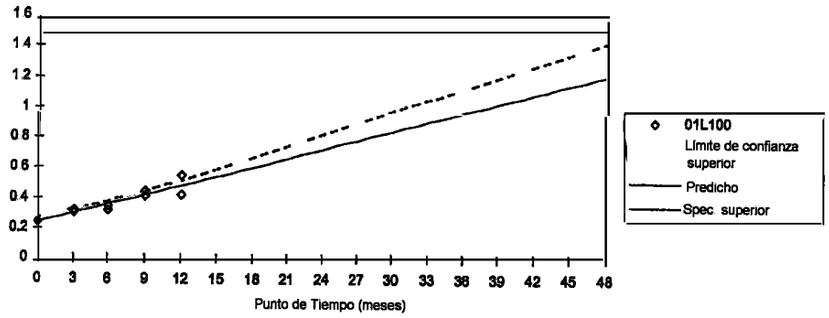

1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48
Punto de Tiempo (meses)
01L100
Límite de confianza superior
Predicho
Spec superior

Figura 3A

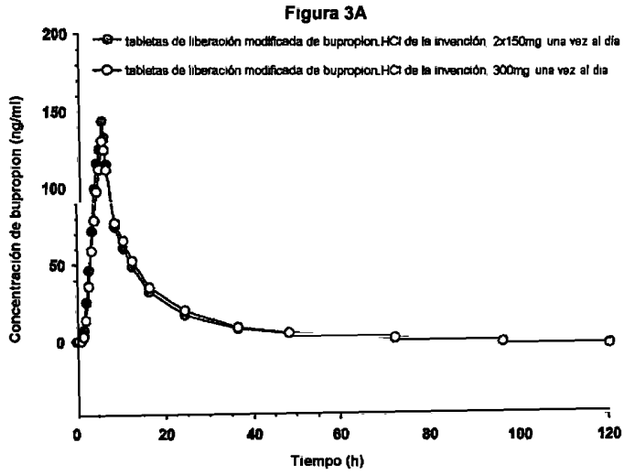

tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl de la invención, 2x150mg una vez al día
tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl de la invención, 300mg una vez al día
Concentración de bupropion (ng/ml)
200
150
100
50
0
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (h)

Figura 3B

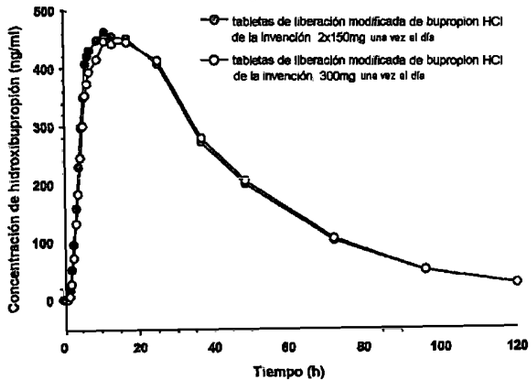

tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención 2x150mg una vez al día
tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención 300mg una vez al día
Concentración de hidroxibupropión (ng/ml)
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (h)

Figura 3C

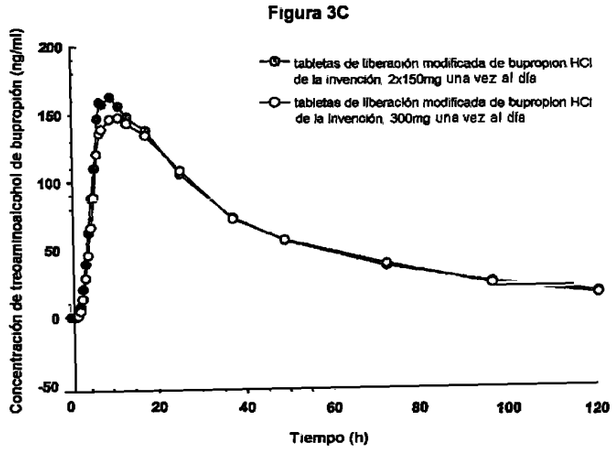

tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención, 2x150mg una vez al día
tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención, 300mg una vez al día
Concentración de treoaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
200
150
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (h)

Figura 3D

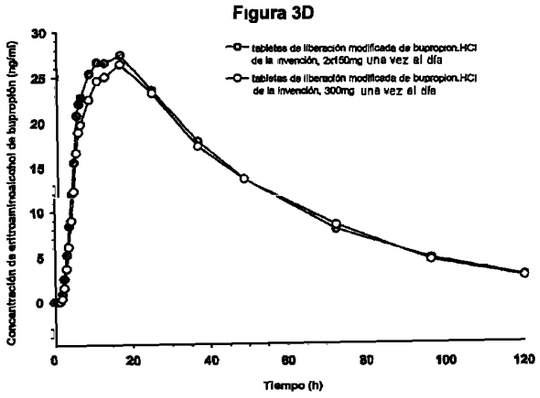

tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl de la invención, 2x150mg una vez al día
tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl de la invención, 300mg una vez al día
Concentración de eritroaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
30
25
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (h)

Figura 4A

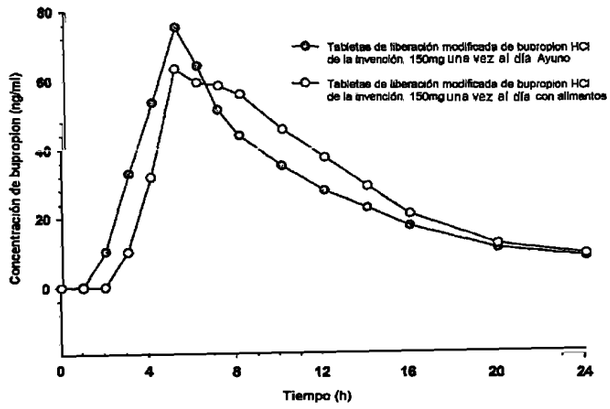

Tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención 150mg una vez al día con alimentos
Concentración de bupropion (ng/ml)
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 4B

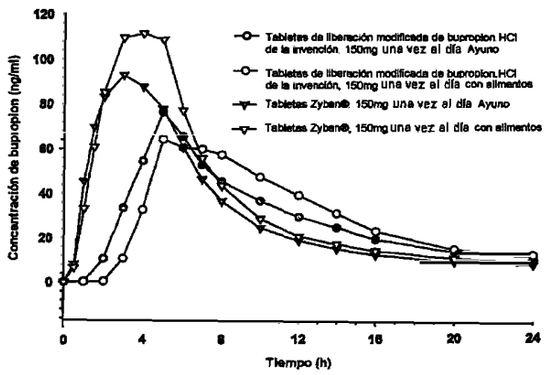

Concentración de bupropion (ng/ml)
120
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
Tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl de la invención, 150mg una vez al día con alimentos
Tabletas Zyban® 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas Zyban®, 150mg una vez al día con alimentos

Figura 4C

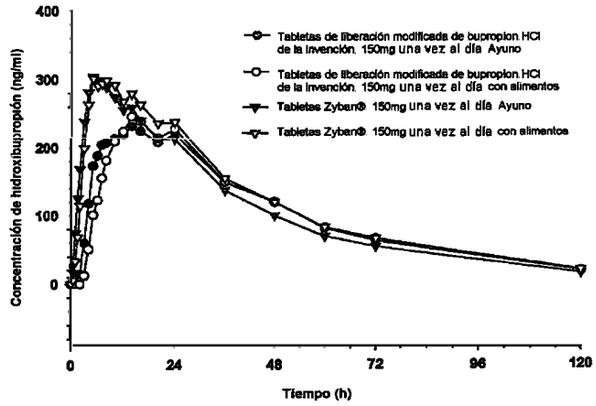

Concentración de hidroxibupropión (ng/ml)
400
300
200
100
0
0
24
48
72
96
120
Tiempo (h)
Tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención 150mg una vez al día con alimentos
Tabletas Zyban® 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas Zyban® 150mg una vez al día con alimentos

Figura 4D

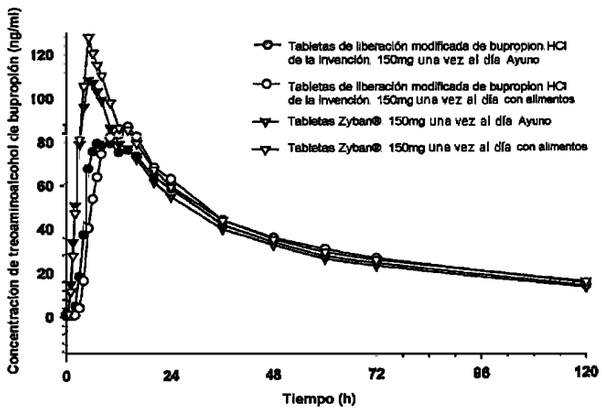

Concentración de treoaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
120
100
80
60
40
20
0
0
24
48
72
96
120
Tiempo (h)
Tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención, 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de bupropion HCl de la invención, 150mg una vez al día con alimentos
Tabletas Zyban® 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas Zyban® 150mg una vez al día con alimentos

Figura 4E

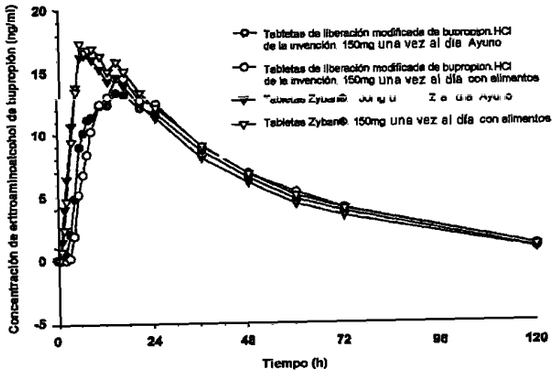

Concentración de eritroaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
20
15
10
5
0
-5
0
24
48
72
96
120
Tiempo (h)
Tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl de la invención 150mg una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de bupropion.HCl de la invención 150mg una vez al día con alimentos
Tabletas Zyban® 150mg una vez al día con alimentos

Figura 5A

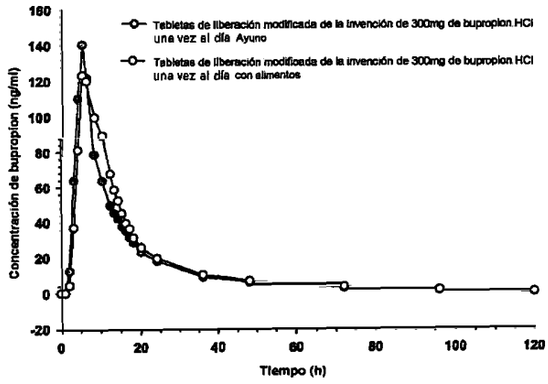

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día con alimentos
Concentración de bupropion (ng/ml)
Tiempo (h)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0
20
40
60
80
100
120

Figura 5B

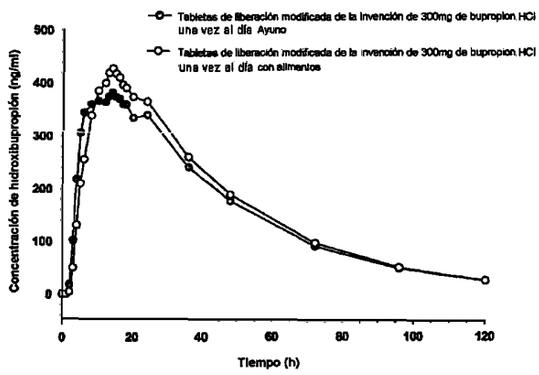

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día con alimentos
Concentración de hidroxibupropión (ng/ml)
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (h)

Figura 5C

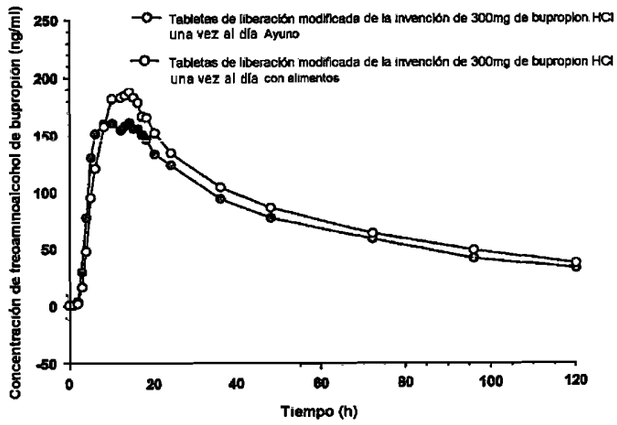

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día con alimentos
Concentración de treoaminoalcohol de bupropion (ng/ml)
250
200
150
100
50
0
-50
0
20
40
60
80
100
120
Tiempo (h)

Figura 5D

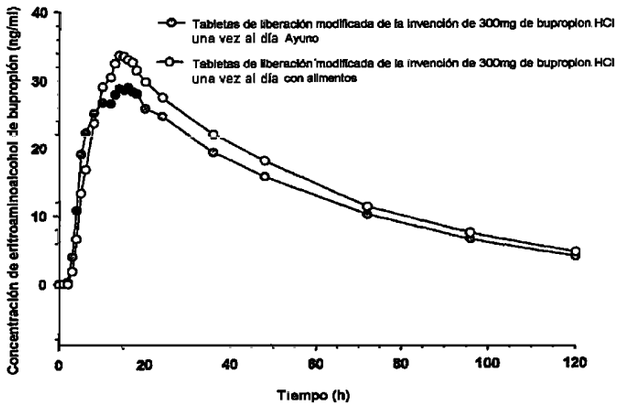

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día Ayuno
Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día con alimentos
Concentración de eritroaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
Tiempo (h)
0
10
20
30
40
0
20
40
60
80
100
120

Figura 6[a]

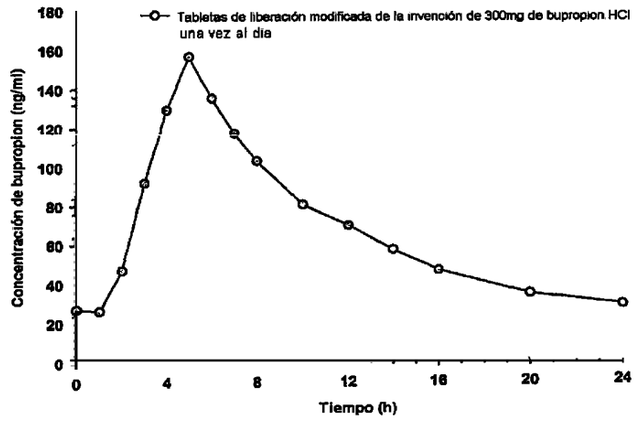

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Concentración de bupropion (ng/ml)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 6B

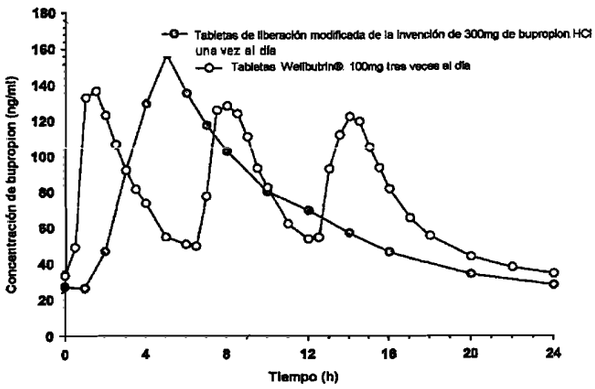

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Tabletas Wellbutrin® 100mg tres veces al día
Concentración de bupropion (ng/ml)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 6C

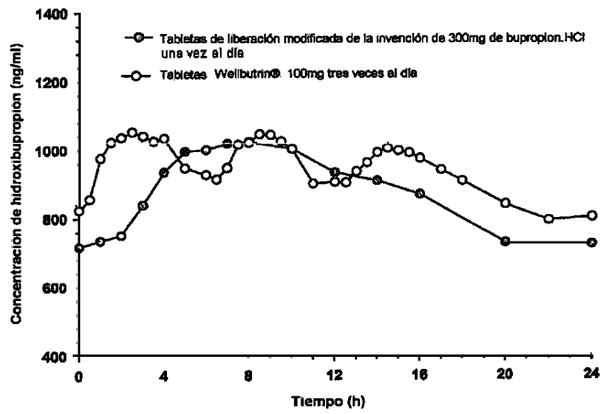

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion.HCl una vez al día
Tabletas Wellbutrin® 100mg tres veces al día
Concentracion de hidroxibupropion (ng/ml)
1400
1200
1000
800
600
400
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 6D

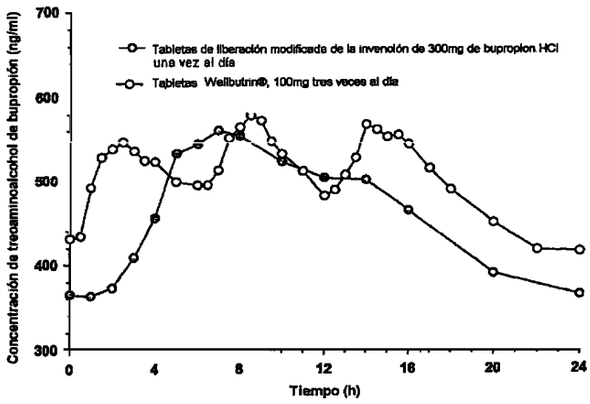

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Tabletas Wellbutrin®, 100mg tres veces al día
Concentración de treoaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
700
600
500
400
300
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 6E

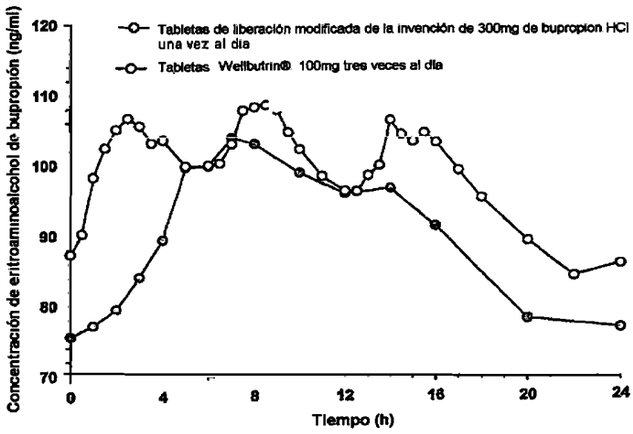

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Tabletas Wellbutrin® 100mg tres veces al día
Concentración de eritroaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
120
110
100
90
80
70
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 7A

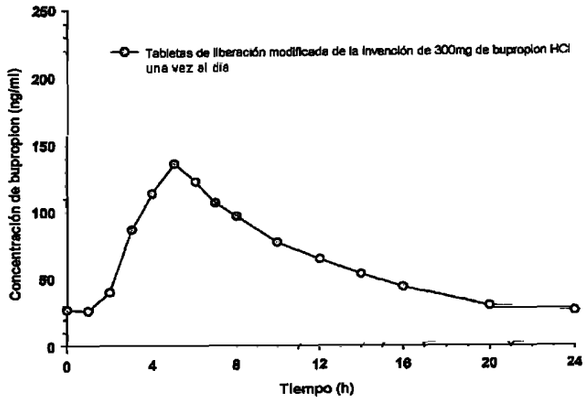

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Concentración de bupropion (ng/ml)
250
200
150
100
50
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 7B

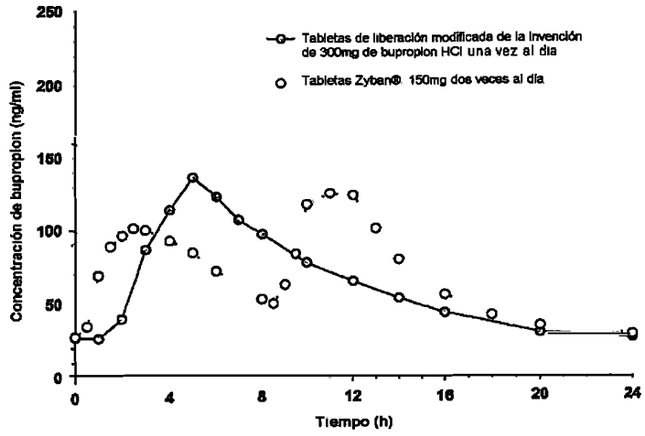

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Tabletas Zyban® 150mg dos veces al día
Concentración de bupropion (ng/ml)
250
200
150
100
50
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 7C

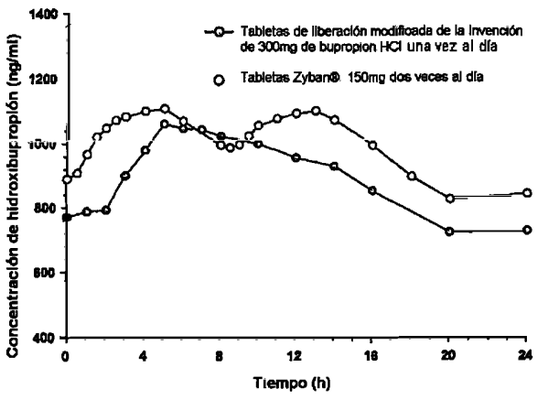

Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Tabletas Zyban® 150mg dos veces al día
Concentración de hidroxibupropión (ng/ml)
1400
1200
800
600
400
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)

Figura 7D

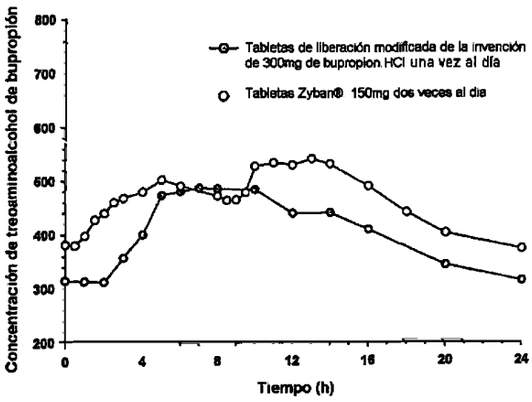
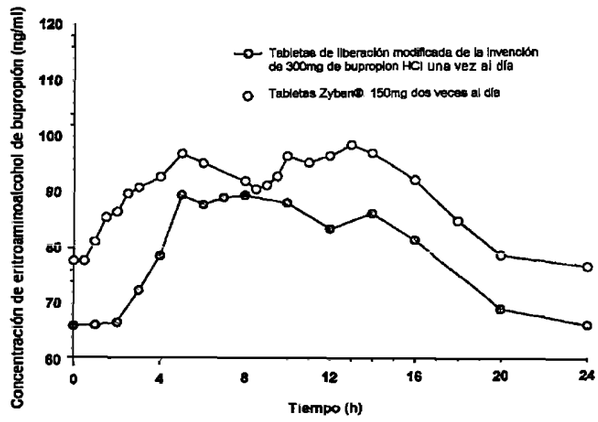

Concentración de treoaminoalcohol de bupropión
800
700
600
500
400
300
200
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Tabletas Zyban® 150mg dos veces al dia

Figura 7E


Concentración de eritroaminoalcohol de bupropión (ng/ml)
120
110
100
90
80
70
60
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
Tabletas de liberación modificada de la invención de 300mg de bupropion HCl una vez al día
Tabletas Zyban® 150mg dos veces al día

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
ROBIN L. TESKIN
CROWELL & MORING LLP
INTELLECTUAL PROPERTY GROUP
P.O. BOX 14300
WASHINGTON, DC 20044-4300

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing *(day/month/year)*	13 SEP 2005
Applicant's or agent's file reference 54030WO	*IMPORTANT NOTIFICATION*

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/24700	08 August 2003 (08.08.2003)	

Applicant

BIOVAIL LABORATORIES INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer James M. Spear Telephone No. 866 217 9197

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 54030WO	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US03/24700	International filing date *(day/month/year)* 08 August 2003 (08.08.2003)	Priority date *(day/month/year)*
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 9/22, 9/32, 9/36, and US Cl.: 424/468, 480, 482		
Applicant BIOVAIL LABORATORIES INC.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of — sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
08 March 2005 (08.03.2005)	18 August 2005 (18.08.2005)
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/ US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer James M. Spear Telephone No. 866 217 9197

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
  pages 1-59 as originally filed
  pages NONE , filed with the demand
  pages NONE , filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
  pages 60-88 , as originally filed
  pages NONE , as amended (together with any statement) under Article 19
  pages NONE , filed with the demand
  pages NONE , filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
  pages 1-14 , as originally filed
  pages NONE , filed with the demand
  pages NONE , filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
  pages NONE , as originally filed
  pages NONE , filed with the demand
  pages NONE , filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination(under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

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

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/~~fig~~ NONE

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

** Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*
*** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 3, 4, 6-53, 151, 152

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. ____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. ____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. ____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 3,4,6-53,151 and 152

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

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

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 1, 2, 5, 54-150, 153 and 154	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 1, 2, 5, 54-150, 153 and 154	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 1, 2, 5, 54-150, 153 and 154	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1, 2, 5, 54-150, 153 and 154 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) because the prior art does not teach or fairly suggest a modified-release tablet comprised of a bupropion medicament core and a bi-layer coating of a first control-releasing coat surrounding said core and a moisture barrier surrounding said first control-releasing coat. The particular core coating configuration enables distinct dissolution profiles not recognized in the prior art.

Claims 1, 2, 5, 54-150, 153 and 154 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

302

From the RECEIVING OFFICE

To:
SAMIR ELAMRANI
CROWELL & MORING, LLP
INTELLECTUAL PROPERTY GROUP
P.O. BOX 14300
WASHINGTON, DISTRICT OF COLUMBIA
20044-4300

PCT

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION NUMBER AND OF THE INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.5(c))

Date of mailing *(day/month/year)*	25 Sep 2003
Applicant's or agent's file reference: 54030WO	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US03/24700	08 Aug 2003	NONE

Applicant: BIOVAIL LABORATORIES, INC.

Title of the invention: MODIFIED-RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.

2. The applicant is further notified that the record copy of the international application:

[X] was transmitted to the International Bureau on 25 Sep 2003

[ ] has not yet been transmitted to the International Bureau for the reason indicated below and a copy of this notification has been sent to the International Bureau*:

[ ] because the necessary national security clearance has not yet been obtained.

[ ] because *(reason to be specified)*:

* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

3. FOREIGN TRANSMITTAL LICENSE INFORMATION Completed by: VI

[ ] Additional license for foreign transmittal not required. This subject matter is covered by a license already granted or the equivalent U.S. national application. Refer to that license for information concerning its scope.

[ ] License for foreign transmittal not required. 37 CFR 5.11(e)(1) or 37 CFR 5.11(e)(2). However, a license may be required for additional subject matter. See 37 CFR 5.15(b).

[X] Foreign transmittal license granted, 35 U.S.C. 184; 37 CFR 5.11 on 22 Sep 2003 (date)

[X] 37 CFR 5.15(a) [ ] 37 CFR 5.15(b)

Name and mailing address of the receiving Office	Authorized officer
Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450	Virginia Irby VI
Facsimile No. 703-305-3230	Telephone No. 703-305-3748

Form PCT/RO/105 (July 1992)

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 February 2005 (24.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/016318 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 9/22, 9/32, 9/36

(21) International Application Number: PCT/US2003/024700

(22) International Filing Date: 8 August 2003 (08.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: BIOVAIL LABORATORIES INC. [BB/BB]; Chelston Park, Building 1, Ground Floor, Collymore Rock, St. Michael (BB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: OBEREGGER, Werner [CA/CA]; 6653 Harlow Road, Mississauga, Ontario L5N 4T4 (CA). ERADIRI, Okpo [CA/US]; 43616 Winthrop Court, Ashburn, VA 20147 (US). ZHOU, Fang [CA/US]; 5337 Sammie Kay Lane, Centreville, VA 20120 (US). MAES, Paul [BE/CA]; 266 Spadina Road, Toronto, ONtario M5R 2V1 (CA).

(74) Agent: ELAMRANI, Samir; Crowell & Moring, LLP, Intellectual Property Group, P.O. Box 14300, Washington, DC 20044-4300 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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.

WO 2005/016318 A1

(54) Title: MODIFIED-RELEASE TABLET OF BUPROPION HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: A modified-release tablet of bupropion hydrochloride comprising (i) a core comprising an effective amount of bupropion hydrochloride, a binder, a lubricant; and (ii) a control releasing coat surrounding said core; and (iii) a moisture barrier surrounding said control releasing coat, wherein the modified-release tablet is bioequivalent to Wellbutrin© or Zyban®/Wellbutrin®SR tablets.

304

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que Incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que 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:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05122667 00000000 Folios: 303
Fecha (AMD): 2005-12-02 16:27:08
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

305

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D'ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
BIOVAIL LABORATORIES INTERNATIONAL SRL

REFERENCIA	Radicación No.	5 122667
	Solicitud internacional	US2003/024700
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4293

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

2. No obstante haber presentado la cesión y el documento de poder, estos deben estar debidamente legalizados y de ser el caso con la correspondiente traducción.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR 2006
adpal