JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERNTENDENC’A DE INDUSTRIA V COMERCIO

Seæor N.j. 06-03:-4 -00003-0000 SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCICTiaEe. 379 FASErIACI0N1ALH

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES f:t 2i.F3,CON Folios 51

E. S. D.

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional
PCT para "FORMULACIONES DE MULTIPARTICULADOS DE PANTOPRAZOL".-Clase A61K 9/16.-Expediente nümero 06-
038.134.-

1. Me refiero a mi memorial de 23 de Abril de 2007.

2. De la manera mas atenta, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el tItulo y la descripción de la solicitud en estudlo, toda vez que debido a un error involuntario en el momento de la traducción, se empleó de manera incorrecta el tØrmino "multiples partIculas" o "compuestos de multiples partIculas" cuando en reatidad el tØrmino correcto es "multiparticulados".

sigue:

De esta manera, el nuevo tItulo de la presente solicitud se lee como

"FORMULACIONES DE MULTIPARTICULADOS DE PANTOPRAZOL"

Adicionalmente, en la descripción se han reemptazado las expresiones incorrectas segiin lo mencionado anteriormente, por la expresión correcta "multiparticulados".

Por otra parte, me permito manifestar que se han realizado algunas leves modificaciones al texto, que obedecen a corregir errores invotuntarios resultantes de la transcripción de la traducción de la descripción de la presente solicitud, tal como se establece a continuación:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

r r-

CaVe 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701 4;?r

la expresión "destello" que aparece en el resumen y que en realidad corresponde a la expresión de sello";
"Iipófilas" por "lipofIlicas", la cual resulta mÆs adecuada para describir este tipo de sustancias;
"hidrófilas" por "hidrofIlicas", la cual resulta mÆs adecuada para describir este tipo de sustancias;
"el descoloramiento" por "la decoloración", en la pâgina 3 de la descripción originalmente presentada;
El intervalo del contenido de copolImero de Æcido metacrIlico y metacrilatos en el revestimiento entØrico de 15-15% a 15-45%, el cual se encontraba en Ia pÆgina 3, lInea 27 de la descripción originalmente presentada, modificación que busca la coherencia entre el documento traducido presentado y el documento original en inglØs;
El intervalo de la cantidad del revestimiento entØrico aplicado al nücleo de 10 a 15% p/p a 15 a 45% p/p el cual se encontraba en la pÆgina 12, Ilnea 3 de la descripción originalmente presentada, modificación que busca la coherencia entre el documento traducido presentado y el documento original en inglØs;
La expresión "multiparticulados revestidos" por la expresión "multiparticulados no revestidos" en la pØgina 25, lInea 4, modificación que busca la coherencia entre el documento traducido presentado y el documento original en inglØs.
Las demas correcciones realizadas fueron leves modificaciones buscando una mejor redacción del escrito, o tØrminos mÆs apropiados, sin afectar de manera alguna el contenido de la presente solicitud.

3. Adicionalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un nuevo capItulo reivindicatorlo de la solicitud en estudio, el cual reemplaza el anteriormente presentado, conformado por 39 reivindicaciones, tal como se muestra a continuación:

Nueva reivindicación 1: La nueva reivindicación 1 corresponde a la reivindicación original 1, introduciendo caracterIsticas que contribuyen a una mejor definición tales como la cantidad de tensioactivo, cuyo sustento estÆ dado en la pÆgina 8 de la

2

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

CalIe 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

descripción de la presente solicitud y el rango de diÆmetro de los multiparticulados revestidos, cuyo sustento puede encontrarse en la pªgina 6 de la descripción de la presente solicitud.
Nueva reivindicación 2: La nueva reivindicación 2 corresponde a la reivindicación original 13 y se ha complementado al especificar que la cantidad de pantoprazol es medida en la forma de base libre, caracterIstica que encuentra sustento en la pÆgina 9 de la descripción de la presente solicitud.
Nueva reivindicación 3: Se ha introducido una nueva reivindicación 3 especificando la naturaleza del pantoprazol, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina7.
Nueva reivindicación 4: Se ha introducido una nueva reivindicación 4 dirigida a definir la naturaleza del tensioactivo, cuyo sustento se encuentra en la pÆgina8 de la descripción de la presente solicitud. Nueva reivindicación 5: Se ha introducido una nueva reivindicación 5 dirigida a definir la naturaleza del tensioactivo, cuyo sustento se encuentra en la pâgina 8 de la descripción y en la reivindicación original 9 del capItulo reivindicatorio de la presente solicitud.
Nueva reivindicación 6: Se ha introducido una nueva reivindicación 6 dirigida al contenido de desintegrante, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina8 y en la reivindicación original 15.
Nueva reivindicación 7: Se ha introducido una nueva reivindicación 7 dirigida a definir la naturaleza del desintegrante, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina9.
Nueva reivindicación 8: Se ha introducido una nueva reivindicación 8 relacionada con la presencia de un aglutinante, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina8.
Nueva reivindicación 9: Se ha introducido una nueva reivindicación 9 dirigida a establecer la relación de pantoprazol a aglutinante, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIfIcamente en la pÆgina8.
Nueva reivindicación 10: Se ha introducido una nueva reivindicación 10 dirigida a establecer la naturaleza del aglutinante, la cual

JOSE LLOREDA CAMACHO & Co.

I.

CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especificamente en la pÆgina9.
Nueva reivindicación 11: Se ha introducido una nueva reivindicación
11 dirigida a establecer el diªmetro promedio de los multiparticulados de pantoprazol, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina6.
Nueva reivindicación 12: Se ha introducido una nueva reivindicación
12 relacionada con la presencia de un ajustador de pH, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina 8.
Nueva reivindicación 13: Se ha introducido una nueva reivindicación
13 dirigida a establecer la naturaleza del ajustador de pH, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina 9.
Nueva reivindicación 14: Se ha introducido una nueva reivindicación
14 dirigida a establecer el contenido del ajustador de pH, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina 9.
Nueva reivindicación 15: Se ha introducido una nueva reivindicación
15 dirigida a establecer el contenido de agua, la cual encuentra pleno sustento en Ia descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina 10.
Nueva reivindicación 16: Se ha introducido una nueva reivindicación
16 dirigida a establecer la naturaleza del pantoprazol, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la presente solicitud; especIficamente en la pÆgina 9.
Nueva reivindicación 17: Se ha introducido una nueva reivindicación
17 dirigida a establecer la composición del revestimiento entØrico, la cual encuentra sustento en la descripción de la presente solicitud. Nueva reivindicación 18: Se ha introducido una nueva reivindicación 18 dirigida a establecer la existencia de un revestimiento de sello final sobre el revestimiento entØrico, la cual encuentra sustento en la descripción de la presente solicitud, especIficamente en la pÆgina 7 y en la reivindicación original 2.
Nueva reivindicación 19: La nueva reivindicación 19 corresponde a la reivindicación original 3.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Nueva reivindicación 20: La nueva reivindicación 20 corresponde a
la reivindicación original 4.
Nueva reivindicación 21: La nueva reivindicación 21 corresponde a la reivindicación original 5.
Nueva reivindicación 22: La nueva reivindicación 22 corresponde a la reivindicación original 6.
Nueva reivindicación 23: Se ha introducido una nueva reivindicación 23 dirigida a establecer el contenido de pantoprazol, la cual encuentra sustento en la pÆgina 7 de la descripción de la presente solicitud.

Nueva reivindicación 24: La nueva reivindicación 24 corresponde a
la reivindicación original 16.
Nueva reivindicación 25: La nueva reivindicación 25 corresponde a
la reivindicación original 17.
Nueva reivindicación 26: La nueva reivindicación 26 corresponde a
la reivindicación original 18.
Nueva reivindicación 27: La nueva reivindicación 27 corresponde a
la reivindicación original 10.
Nueva reivindicación 28: La nueva reivindicación 28 corresponde a
la reivindicación original 11, en la cual se ha reemplazado la expresión "Eudragit L 30 D-55" por la expresión "un copolImero de
Æcido metacrIlico metacrilatos" con el fin de evitar el uso de
nombres comerciales. En conexión con lo anterior, me permito manifestar que el sustento para dicho camblo puede encontrarse en la pÆgina 12, lIneas 22 a 24 de Ia descripción de la presente solicitud.

Nueva reivindicación 29: La nueva reivindicación 29 corresponde a
la reivindicación original 19.
Nueva reivindicación 30: La nueva reivindicación 30 corresponde a
la reivindicación original 20.
Nueva reivindicación 31: La nueva reivindicación 31 corresponde a
la reivindicación original 21.
Nueva reivindicación 32: La nueva reivindicación 32 corresponde a
la reivindicación original 22, la cual se ha complementado con la información incluida en la nueva reivindicación 1.
Nueva reivindicación 33: La nueva reivindicación 33 corresponde a
la reivindicación original 23.

5

JOSE LLOREDA CAMACHO & Co.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701
Nueva reivindicación 34: La nueva reivindicación 34 corresponde a
la reivindicación original 24.
Nueva reivindicación 35: La nueva reivindicación 35 corresponde a
la reivindicación original 25.
Nueva reivindicación 36: Se ha introducido una nueva reivindicación
36, la cual encuentra sustento en la pÆgina 11 de la descripción de la presente solicitud.
Nueva reivindicación 37: Se ha introducido una nueva reivindicación
37, dirigida a establecer la cantidad del revestimiento de sello final.
Nueva reivindicación 38: La nueva reivindicación 38 corresponde a
la reivindicación original 26.
Nueva reivindicación 39: La nueva reivindicación 39 corresponde a
la reivindicación original 27.

Finalmente, me permito seæalar que las reivindicaciones originales 7,
8, 12, 14 y 28 han sido eliminadas del capitulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

Con respecto a lo anterior, me permito manifestar que las modificaciones realizadas al capItulo reivindicatorio no amplIan de manera alguna el alcance de la invención, toda vez que dichas modificaciones responden a la intención de definir de manera mÆs precisa el objeto de la
invención, y que tal como se demostró anteriormente encuentran pleno
sustento en la descripción y el capftulo reivindicatorio originalmente presentados para la presente solicitud.

4. Anexo me permito presentar:

(a) Formulario ünico de modificaciones y correcciones;

(b) Recibo nümero 07-49.789, expedido por la Superintendencia de
Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y

(c) Copia de la nueva descripción y el nuevo capItulo reivindicatorio,
en el cual se han realizado modificaciones anteriormente mencionadas.

a

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

CalIe 72 No. 5-83 PIso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

5. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de

conformidad.

Se?or Superintendente,

4ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

: . ’

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO V P SENTR2007 N PERSONAL ogotàD.C. 8
Ante ml PABLO MENDEZ BARAJAS NOTARIO SXTO (E) DEL C DE
FOGOTA

iCi, (aro) que la() que aparec.(n)
on ci presente docimeo es(son) Is(s) suya (s) y que el contenido del mismo Cs cierto. En conStar
cia se firma esta diligencia.

caacxc??? UClA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de UsaquØn

PA

OM
SUPERINTEND ENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 06-038134.. -00003.0000 IndustriayComercio Fecha: 2007-06-29 17:39:49 Dep. 2020 NUECREAcIONES

SUPERINTEND ENCIA Act.

T. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII 329 CTOINFORMACION Folios: 51
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

SOLICITUD

[]correccion de Error Material.VN Modificaciôn a una Solicitud.

SOLICifANTE

Nombre: WYETH, sociedad existente organizada
de conformidad con [as leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de America.

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Estado de
New Jersey 07940, Estados Unidos de America.

IDENTIFICACION

C.C. NIT

C.E. Otro

TelØfono: 3 264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@iIoredacamacho.com Nimero Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados
Unidos de America.

REPRESENTANTE

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: CalIe 72 No. 5-83 Piso 50, Bogota, Colombia

IDENTIFICACION

C.C. NIT

0 APODERADO C.E. Otro
Telefono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Nümero 39.690.713 TP 53.215

Nümero de expediente:
O6O38.134

Descripción de la correcclôn o modiflcaclón solicitada modificación al titulo, la descnpciôn capitulo reivindicatorio de Is invenciôn.

Comprobante de pago No. 07 49.789 Fecha 21-06-07

Anexos:

Comprobante de pago de la tasa.
LI Poderes, si fuere el
LI Certificado de existencia representaciOn legal de las partes, cuando sean personas juridicas.

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE FIRMA 41,dL J

C.C. 39.690.713 T.P. 53215

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formularlo, ver reverso de esta pÆgina.

1
FORMULACIONES DE MULTIPARTICtJLADOS DE PNTOPRAZOL

Antecedentes de la Invenciôn

El pantoprazol, 5- (difluorometoxi) -2- [(3,4-dimetoxi-
5 2-piridil)metilsulfinill-1H-bencimidazol es un inhibidor de H+/K+-adenosina-trifosfato (ATP) (tambiØn conocido como inhibidor de bomba Æcida o bomba de protones (PPI), es una enzima presente en las cØlulas parietales gÆstricas. Se cree que estos fÆrmacos se metabolizan en las cØlulas parietales
10 para activar los metabolitos de sulfenamida que inactivan el
grupo sulfhidrilo de la bomba de protones, reduciendo de este modo la secreción de hidrógeno. Los PPI en general son bases lipófIlicas dØbiles con pobre solu.bilidad acuosa a pH baja. Muchos PPI son inestables en soluciones de pH bajo y sufren
15 degradaciôn rÆpida catalizada par Æcido, y son relativamente
estables a pH neutro o alto.
Las actuales formulaciones orales comerciales de
pantoprazol sódico son tabletas revestidas unitarias individuales. Ver, par ejemplo, patente de los Estados Unidos
20 No. 5,997,903, que describe formas orales de pantoprazol que
consisten de un nücleo, una capa intermedia y una capa exterior. El revestimiento actual tiene la tendencia de provocar adhesividad indeseable de la tableta al tracto gastrointestinal.
25 Las formulaciones de multiparticulados, debido a su naturaleza de dispersarse en el tracto gastrointestinal, muestran un efecto alimenticio reducido y variabilidad reducida en los momentos de vaciado gÆstrico, proporcionando
de este modo variabilidad reducida inter- e intra-sujeto, en

0
2 4g+

comparaciôn con las tabletas unitarias individuales (Intl.
Journal of Pharmaceutics 140 (19961 229-235).
Se han hecho varios intentos no exitosos en el
pasado para desarrollar una formulación de multiparticulados
5 de pantoprazol. Sin embargo, estos intentos produjeron multiparticulados que no eran bioequivalentes a las tabletas, solo se encontrO 70% de biodisponibilidad relativa. Otro intento usando diferentes tecnologIas, revestimiento con semilla granulada y extrusiOn/esferonizaci6n, dio como
10 resultado un producto que no proporciona la liberaciOn apropiada en condiciones Æcidas. AdemÆs, estos intentos produjeron tin producto que era inestable, como puede observarse por la decoloraciOn, cuando se almacena a temperatura ambiente.
15 Breve DescripciOn de la Invenciôn
La invenciOn proporciona una formulaciOn estable de multiparticulados de pantoprazol que proporciona variabilidad reducida inter- e intra-sujeto.
En una modalidad, los multiparticulados de
20 pantoprazol de la invenciOn se componen de un nücleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiOmero del mismo, o una sal o hidrato del mismo, al menos un agente tensioactivo, al menos un desintegrante, y aproximadamente 1% a aproximadamente
2% p/p de agua; un revestimiento entØrico en el nücleo, el
25 revestimiento entØrico que comprende tin copolimero de Æcido metacrIlico y metacrilatos en el intervalo de aproximadamente
15 a aproximadamente 45% p/p del nücleo esferoide; en donde dichos multiparticulados tienen un tamaflo promedio de aproximadamente 1 mm de diÆmetro.

3

De manera ventajosa, las formulaciones de multiparticulados de la invención son estables baja condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente durante
al menos doce meses. En base al anÆlisis de tendencias usando
5 los datos a temperatura ambiente durante doce meses y los
datos a 400C/75% de humedad relativa (RH) durante 6 meses, disponibles a la fecha, los multiparticulados de la invención deben tener una vida en anaquel durante mÆs de 2 aæos. TIpicamente, una formulaci6n de multiparticulados de la
10 invención se considera estable si retiene 90% a 110% de su
potencia durante el tiempo de almacenamiento en anaquel.
Esta formulación de multiparticulados de pantoprazol
de la invención es menos propensa a adherirse a las paredes
intestinales, tubos nasogÆstricos y gastronómicos, y material
15 de balsa, dando de este moda distribución predecible del producto fÆrmaco al sitio de liberaciôn de fÆrmaco. TambiØn praporciona un inicia temprano de la acción para el alivio de
dolor gastro- intestinal y tiene una duración de acción
prolongada. Esta formulaci6n permite la dosificación a
20 pacientes pediâtricos y pacientes que tienen dificultad para
engullir alimentos sólidos. Esta formulación tambiØn permite
la administración del fÆrmaco mediante tubas nasogÆstricos y
de gastrostamla.
Descripciôn Detallada de la Invenciôn
25 La presente invención praporciona una formulaciôn de
multiparticulados de pantoprazol que tiene una conibinaci6n
ü nica de excipientes y un agente tensioactivo (par ejemplo,
polisorbato 80) que es compatible can pantoprazol s6dico en la presencia de un ambiente de pH

0

4

alcalino. AdemÆs, la invención proporciona un proceso c’ue
utiliza bajo esfuerzo cortante durante la granulaciôn y baja temperatura durante el secado para la preparación del multiparticulado. Este proceso contribuye a la estabilidad del
5 nücleo de los multiparticulados de la invenciôn.
En un aspecto, la invenciôn proporciona formulaciones de multiparticulados de pantoprazol que tienen liberaciôn reducida bajo condiciones gÆstricas y liberación rÆpida a pH neutro, es decir, en el tracto gastrointestinal
10 inferior.
La formulación de multiparticulados de pantoprazol
sódico de la invención proporciona un sistema mejorado para la distribución de pantoprazol a los pacientes. La formulación comercializada actual es una tableta monolItica individual. La
15 presente formulación de esferoides de multiparticulados, clue
es adaptable para su uso en una cÆpsula o en un envase plegado, se puede preparar por tecnologIa de extrusión/esferonizaciôrx rnÆs revestimiento.
La composiciôn del multiparticulado de la invención,
- 20 y el revestimiento entØrico, por ejemplo Eudragit, permite
liberaciôn reducida a pH (aprox 1) y liberaciôn rÆpida a pH
neutro (-7). Esto proporciona niveles sanguIneos mÆs rÆpidos
del fÆrmaco, en pacientes, y de este modo, un comienzo mÆs
rÆpido de la acción. El valor Tretraso mae pequeflo de la
25 formulación de multiparticulados en comparaciôn a aquella de
una tableta monoiltica individual en base a los resultados de datos en perros indica un comienzo ma’s rÆpido de la acciôn de
la formulaciOn de multiparticulados.

El uso de una formulaciôn de multiparticulados
facilita la dosificación a pacientes pediÆtricos y a pacientes que tienen problemas en el engullimiento, al dispersar los esferoides en un lIquido de suspensi6n o por
5 aspersiôn/dispersiôn en un lIquido de bajo pH tal como pure de
manzana, antes de la administración. El lIciuido de suspensi6n
se puede hacer antes de la administraciôn al mezclar una mezcla de material en polvo con agua. El menor tamaflo de los multiparticulados, en una cÆpsula o bolsa o cualquier otro
10 contenedor, tanibiØn permite la dosificaciôn a travØs de un
tubo nasogÆstrico o de gastrostomla.
Esta formulaciôn permite un alivio mÆs rÆpido de
dolor GI, y duración prolongada de acciôn (liberación extendida) en comparaciôn con la tableta comercializada
15 actual.
I. Multiparticulados de la invenciôn
De manera adecuada, los multiparticulados estÆn en
el intervalo de aproximadamente 0.1 a 2 mm, o de 0.5 mm a 1.5
mm, a de 0.7 mm a 1.25 mm, o de 0.8 mm a 1 mm. En una
20 modalidad, los multiparticulados en una composición de la invención promedian aproximadamente 1 mm de diÆmetro.
TIpicamente, los multiparticulados de la invenciôn
no son mayores de aproximadamente 1 mm de tamaflo a fin de facilitar el paso a travØs de tubos nasogÆstricos.
25 Los multiparticulados de la invención se componen, en un mInimo, de un nücleo esferoide con un revestimiento entØrico sobre el nücleo. Entre el

30

nücleo y el revestimiento entØrico se puede aplicar un revestimiento de sello inicial, por ejemplo, que comprende un revestimiento de hidroxipropil-metilceulosa (hipromelosa). TanibiØn, sobre el revestimiento entØrico se puede aplicar un
5 revestimiento de sello final, por ejemplo, un revestimiento de
hidroxipropil-metil-celulosa (hipromelosa). El nücleo
esferoide se compone de, a lo mInimo, un pantoprazol o una sal
del mismo, y un agente tensioactivo.
Como se usa en la presente a menos que el contexto
10 requiera lo contrario, el tØrmino "pantoparazol" se refiere a
5-(difluorometoxi)-2-[(3,4-dirnetoxj-2-pjridil)metilsulfjnjl]_ 1H-bencimidazo]. y enantiómeros del mismo y el tØrmino "compuesto de pantoprazol" incluye pantoprazol y enantiômeros
y sales e hidratos de los mismos. El compuesto activo, el
15 pantoprazol se describe en la Patente Europea 166,287, que
describe la preparación del mismo, y estÆ disponible comercialmente bajo el nonibre comercial PROTONIXfi. Los ejemplos de sales farmacØuticamente aceptables de pantoprazol
incluyen, por ejemplo, sodio, magnesia y calcio, entre otros;
20 a-dn otros se describen en la Patente Europea 166,286, que se
incorpora en la presente como referenda. La selecciôn de una
sal adecuada no es una limitaciôn de la invención. En una modalidad, la sal es sodio. Tipicamente, el compuesto de pantoprazol estÆ presente en el intervalo desde
25 aproximadamente 5 a 50% p/p, de manera mÆs preferente aproximadamente 20 a 45% p/p, del multiparticulado, total.
Los agentes tensioactivos adecuados son conocidos
por aquellos expertos en la tØcnica. Sin embargo,

7

particularmente deseables son lauril-sulfato de sodio, polisorbatos, incluyendo, por ejemplo, polisorbato 80, y mezclas de estos componentes. TIpicamente, el agente tensioactivo estÆ presente en el nücleo en una cantidad de
5 aproximadamente 2 a aproximadamente 7% p/p, y de manera deseable, aproximadamente 5% p/p del nücleo. En otra modalidad, el agente tensioactivo se presenta en una relación
de aproximadamente fÆrmaco:agente tensioactivo 5:3 (por ejemplo, sesquihidrato de pantoprazol sódico a lauril-sulfato
10 de sodlo) a aproximadamente fÆrmaco:agente tensioactivo 10:1
(por ejemplo, sesquihidrato de pantoprazol sódico a polisorbato 80). De manera ventajosa, se ha encontrado que los agentes tensioactivos en la formulaciôn de multiparticulados mejoran la capacidad de humectación y de esta manera, la
15 velocidad y el grado de liberación y absorciôn del pantoprazol
sôdico, de la formulación de multiparticulados de la

invención.

El nücleo esferoide puede contener ademÆs un

-

desintegrante, un ajustador de pH y opcionalmente un
20 aglutinante u otro excipiente tal como hidroxipropil-metilcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2208). De manera adecuada, la cantidad total de los desintegrantes presentes en
el nücleo es una cantidad de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 80% p/p, o aproximadamente 20% p/p a
25 aproximadamente 70% p/p, o aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 45% p/p, o aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 42% p/p. En una modalidad, la cantidad total
del fârmaco a aglutinante se representa por una relaciôn desde aproximadamente 50:1 a aproximadamente 40:1 por peso de
30 fÆrmaco:aglutinante. La cantidad total de un ajustador de pH

en la formulación puede variar de aproximadamente 0.1% p/p a aproximadamente 10% p/p del multiparticulado, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 8% p/p, o aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 7% p/p. Sin embargo,
5 estos porcentajes pueden ser ajustados por un experto en la tØcnica conforme se necesite o se desee.
El desintegrante se puede seleccionar de entre otros desintegrantes conocidos, incluyendo, por ejemplo, celulosa, crospovidona, entre otros. En una modalidad, el desintegrante
10 se selecciona de entre celulosa microcristalina y
crospovidona, y mezclas de los mismos. El aglutinante se puede
seleccionar de entre aglutinantes conocidos, incluyendo, por ejemplo celulosa, y povidona, entre otros. En una modalidad,
el aglutinante es hidroxilpropilmetilcelulosa (hipromelosa).
15 Los ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, entre otros. Aiiri otros componentes adecuados serÆn fÆcilmente evidentes para un experto en la tØcnica.
20 En una modalidad, el nücleo esferoide contiene, p/p en base al nücleo no revestido seco, aproximadamente 45% de sesquihidrato de pantoprazol sódico (aproximadamente 40% de pantoprazol libre), aproximadamente 25 a 30% y de manera preferente aproximadamente 27% de celulosa microcristalina,
25 aproximadamente de 4 a 6%1 y de manera preferente aproximadamente 5% de polisorbato 80, aproximadamente 14 a 16%
y de manera preferente de aproximadamente 15% de crospovidona, aproximadamente de 0.5 a 2%, de manera preferente aproximadamente 1% de hipromelosa 2208, aproximadamente de 5 a
30 8%, y de manera preferente

4

5

10

15

20

25

aproximadamente 6.5% de carbonato de sodio. En una modalidad,

el nücleo esferoide contiene:

Sesquihidrato de pantoprazol sódico 45.24% p/p
celulosa microcristalina 27.25% p/p
polisorbato 80 5% p/p
crospovidona 15% p/p
hipromelosa 2208 1% pIp
carbonato sódico 6.5% p/p
En otra modalidad, el nücleo esferoide contiene:

Ingredientes Canlidad/

CÆpsula

p/p, en base al peso total de
multiparticulado
Sesquihidrato de pantoprazol sôdico 45.11 21.911
Celulosa microcnstalina, NF/EP (Avicel pH 101) 27.39 13.304
Polisorbato 80, NF, Fuente vegetal 5.00 2.429
Crospovidona, NF (PoJiplasdona XL) 15.00 7.286
HPMC USP/EP (Methocel) K3 1.00 0.486
Carbonatosôdico, NE 6.50 3.157
Agua purificada, USP/BP/EP c.s. para hacer masa hUmeda*
Total 100.00
mg

48.573

Aurique se remueve la humedad del nücleo durante el
proceso de secado que se describe mÆs adelante, el nücleo retiene de manera preferente cerca de 1% a aproximadamente 2% p/p de agua. Sin que se desee que se una por teorIa, los inventores creen que este contenido de agua contribuye a la estabilidad de este multiparticulado en comparaci6n con los intentos fallidos de la tØcnica anterior en la formación de pantoprazol en multiparticulados.
Opcionalmente, se puede aplicar directamente un
30 revestimiento de sello inicial (o sub-revestimiento) al

TEIS
01

10
nücleo antes del revestimiento con el revestimiento entØrico. Aunque los componentes de este revestimiento de sello se
pueden modificar por el experto en la tØcnica, un revestimiento de sello inicial particularmente adecuado se
5 compone de hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa) y agua.
Por ejemplo, un revestimiento de sello inicial adecuado se puede aplicar como uria solución de hipromelosa al 7.5% p/p.
TIpicamente, este revestimiento de sello estÆ en el intervalo
de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 4% p/p del nücleo
10 revestido a aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 226 p/p
del multiparticulado revestido.

15

20

25

En una modalidad, un multipart iculado con un sub-
revestimiento contiene:

Cantidad/Caps p/p, en base al
Ingredientes ula peso total de
multiparticulados
A. Sub-revestimiento: 4.00 mg 1.943
GrÆnulosde Pantoprazol Sôdico (40 mg de 100.00 mg 48.573
pantoprazol por 100 mg grÆnulosde)
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, USP, 6 cps 4.00 mg 1.943
Agua purificada, USP/BP/EP 9.33 mg*
removido durante procesamiento
Total 104.00 mg 50.516

El revestimiento entØrico se aplica sobre el revestimiento de sello inicial, si estÆ presente, o

S

11
directamente al nücleo esferoide no revestido. De manera adecuada, el revestimiento entØrico se aplica tal que reviste el nücleo en una cantidad de aproximadamente 15 a 45% p/p, o aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 30% p/p, o
5 aproximadamente 25% p/p a 30% p/p del multiparticulado. En una
modalidad, el revestimiento entØrico es aproximadamente 27.5 a 32.5% p/p del multiparticulado. De manera adecuada, el revestimiento entØrico contiene un producto que es un copo]Imero
de Æcido metacrilico y metacrilatos, tal como el Eudragit L 30D-
10 55 comercialmente disponible. En una modalidad, el revestimiento
entØrico estÆ compuesto de un copolImero de Eudragit L30D-55, talco, citrato de trietilo, hidróxido de sodio y agua. De manera ms particular, el revestimiento entØrico puede contener aproximadamente 30% p/p de multiparticulado (aplicado como una
15 dispersion al 3096 en peso) de revestimiento de Eudragit L 30D-
55; aproximadamente 15%% p/p de talco, aproximadamente 3% de citrato de trietilo, un ajustador de pH tal como hidrôxido de sodio y aqua. Se pueden seleccionar otros materiales adecuados para el uso en el revestimiento entØrico que incluyen, por
20 ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y similares.
En una modalidad, se proporciona un multiparticulado
de la invenciôn con un sub-revestimiento sobre el nücleo y un revestimiento entØrico como sigue:

25

4

12

Ingrediente Cantidad/cÆpsula p/p en base al peso total
del multiparticulado
NUcleo sub-revestimiento 100.20 mg 48.67
Eudragit L30D-55 208.00 mg
62.40 (sólidos)

30.309

Talco, USP, Altac 500V 31.20 mg 15.155
Hidrôxido de sodio, NF solución I N 9.30 mg
0.36 (sOlidos)

0.175

Citrato de thetilo, PG/NF 6.24 mg 3.031
Agua purificada, USP/BPIEP
removida durante procesamiento

183.38 mg*

Total 204.20 mg 99.186

En una modalidad, el compuesto de multiples
partIculas con revestimiento entØrico se reviste adicionalmente con un revestimiento de sello final. De manera
S adecuada, este revestimiento de sello final estÆ comprendido de hidroxipropilmetilcelulosa, y aproximadamente 0.1% p/p a 10% p/p del multiparticulado revestido, 0.1% p/p a aproximadamente 5% p/p, o aproximadamente 0.2% p/p a aproximadamente 4% p/p.
10 En una modalidad, un revestimiento de sello final de hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad de 0.5 a 1% p/p del multiparticulado en agua (que se remueve durante el procesamiento) se aplica sobre el revestimiento entØrico. DespuØs de esto, se puede aplicar opcionalmente un
15 revestimiento de talco sobre el revestimiento de sello final, en una cantidad de aproximadamente 0.05 p/p a aproximadamente
1% p/p, y de manera preferente 0.1% p/p a 0.5% p/p.
En una modalidad, la formulaciôn resultante de multiparticulados de la invención logra una relación AUC

Th

13 ikr
media geomØtrica de prueba/referencia de 89 a 94 con un

intervalo de confianza da 90% de 84 a 100 para la relaciôn o

logra una relaciôn de C media geomØtrica de

prueba/referencia de 62 a 66 con un intervalo de confianza de

5 90% de 56 a 74 para la relación o un perfii de disolución in

vitro como se muestra a continuación:

15

Medio Tiempo

de Liberación de fÆrmaco
Inicial 6 meses a
25°C160%
de RH

6 meses a
40°C175%
de RH

Objetivo

Acido (pH 1.0) 2 hrs. 0.33 0.45 0.6 NMT 10%
Seguido por

Amortiguador
Alcalino

(pH 6.8)

3 mm. 0.91 0.85
6 mm. 3.61 1.83
9 mm. 52.25 16.45
12 mm. 89.65 75.15
15 mm. 101.58 97.15 91.92
30 mm. 105.29 100.57 98.96
45 min. 105.29 100.57 99.14 NLT75%
60 mm. 105.06 100.52 99.07

En otra modalidad, la formulaciôn resultante de

multiparticulados de la invención logra una AUC media de 5451

20 a 5629 ng.h/ml y una Cma, media de 1865 a 1929 ng/ml o un

perfii de disolución in vitro como se muestra a continuación:

25

Lote de Liberación de FÆrmaco*
Acido 2 horas Amortiguador (mm.)
15 30 45
Inicial 0.08 101.77 107.44 107.38
6 meses a 400C175% de RH 0.73 95.44 101.12 101.2
12 meses a 250C/60% de RH 0.30 96.11 101.92 102.20

* Especificaciones: Acido a 2 horas.- NMT 10.0%; Amortiguador

a 45 minutos - NLT 75%.

Sin embargo, la invención no se limita a estos

’93

14

perfiles de ejemplo.
Sin que se desee que se una por teoria, se cree que
la capa de revestimiento de sello final de hidroxipropilmetilcelulosa proporciona una barrera fisica para
5 contacto reducido entre la capa mucoadhesiva de Eudragit y el
tracto GI superior, y de este modo permite el trÆnsito confiable de los multiparticulados al arnbiente de pH apropiado
en el tracto GI para la liberaci6n efectiva y absorciôn efectiva del fÆrmaco. AdemÆs, la capa de revestimiento de
10 sello final de hidroxipropilmetilcelulosa imparte propiedades
anti-adhesividad a los multiparticulados y de esta manera los multiparticulados no se adhieren al material de balsa y/o tubo nasogÆstrico. Los multiparticulados de la invenci6n son Citiles para administraciôn via el tubo nasogÆstrico y via vehIculos
15 de alimentaciôn, particularmente vehIculos de alimentación Æcida.

II. MØtodo para producir formulaciones de multiparticulados de
la invenci6n

En otro aspecto, la invención proporciona un mØtodo
20 para producir las formulaciones de multiparticulados de la

invenciôn.

TIpicamente, los compuestos de pantoprazol no
revestidos se preparan como sigue. Los componentes secos, incluyendo, al menos el compuesto de pantoprazol y el
25 aglutinante se mezclan en seco en un mezclador adecuado bajo
condiciones de baja esfuerzo cortante. Las condiciones adecuadas de baja esfuerzo cortante se pueden lograr fÆcilmente usando por ejemplo un mezclador Hobart, en un

iqq

15

intervalo de aproximadamente 25 rpm a 35 rpm, y de manera mÆs
deseable, 32 rpm. Sin embargo, un experto en la tØcnica serÆ capaz de lograr condiciones comparables de bajo esfuerzo cortante usando diferentes equipos, con las rpm ajustadas a
5 los ajustes apropiados de bajo esfuerzo cortante para el equipo seleccionado. Opcionalmente, se puede sustituir la hidroxipropilmetilcelulosa o la crospovidona o se pueden incluir adicionalmente en este paso. Adicionalmente, se puede incluir un ajustador de pH en este paso.
10 De manera subsiguiente, los componentes lIquidos,
por ejemplo, el agente tensloactivo y agua, se mezclan para
dar un producto granulado por mezclado bajo condiciones de bajo esfuerzo cortante. Las condiciones adecuadas de bajo esfuerzo cortante se puede lograr fÆcilmente usando por
15 ejemplo, un mezclador Hobart, en un intervalo de aproximadamente 25 rpm a 35 rpm, y de manera mÆs deseable de
32 rpm. Sin embargo, un experto en la tØcnica serÆ capaz de lograr condiciones comparables de bajo esfuerzo cortante usando diferentes equipos, con las rpm ajustados a los ajustes
20 apropiados de bajo esfuerzo cortante para el equipo
seleccionado. La granulaciôn entonces se extruye y esferoniza
usando un dispositivo adecuado (por ejemplo, extrusor/esferonizador NICA) y los esferoides resultantes se secan, se tamizan, y opcionalmente se mezclan antes del
25 almacenamiento.
Los inventores han encontrado que se proporciona una
ventaja significativa a la estabilidad del compuesto cuando
los multiparticulados

1 t

16

de la invención se secan a baja temperatura. De manera deseable, los nücleos esferoides de los multiparticulados de pantoprazol de la invención se secan a un por ciento (%) de pØrdida en el secado (LOD) de 3.4% a 4.3%. Como se usa en la
5 presente, secado a baja temperatura se retiere a una temperatura que no excede aproximadamente 40°C durante un periodo de 10 a 12 horas. Cuando las condiciones de secado exceden esta temperatura y periodo de tiempo, se observan impurezas que contribuyen a la inestabilidad. En una
10 modalidad, el secado del nücleo se realiza en el –ntervalo de
35°C a 40°C, o aproximadamente 37°C a 39°C durante aproximadamente 8 a 72 horas. En otra modalidad, el nücleo se seca a aproximadamente 40°C durante 10 a 12 horas. De manera adecuada, cuando las capas de revestimiento se aplican como se
15 describe, la temperatura de secado para las varias capas de
revestimiento tambiØn estÆ en ese intervalo.
Opcionalmente, se puede aplicar un revestimiento de
sello inicial de un poilmero hidrofIlico a los multiparticulados, no revestidos. Por ejemplo, un
20 revestimiento de sello inicial compuesto de
hidroxipropilmetilcelulosa y agua purificada se puede aplicar
en un revestidor de lecho fluido, por ejemplo, por rociado.
El revestimiento entØrico se puede aplicar
directamente al nücleo esferoide no revestido, es decir, el
25 multiparticulado no revestido, o se puede aplicar sobre un
revestimiento de sello inicial. El revestimiento entØrico como
se describe anteriormente, se aplica tIpicamente en un revestidor Wurster de lecho fluido.
En una modalidad, se aplica un revestimiento de
30 sello final sobre el revestimiento entØrico y, opcionalmente,
se utiliza talco en el paso final antes del

I

17

relleno de los multiparticulados en una unidad de envasado adecuada.
El multiparticulado de la invenciôn puede estar en
cualquier forma adecuada incluyendo, por ejemplo, grÆnulos,
5 comprimidos, cuentas, minicuentas, cØlulas, perlas, micro cÆpsulas, miliesferas, nanocÆpsulas, microesferas, plaquetas, tabletas y cÆpsulas, dependiendo de la ruta de administración deseada.

III. Formulaciones, Equipos y MØtodos de distribuciôn
10 En otra modalidad, la presente invenciôn proporciona productos que contienen los multiparticulados de pantoprazol
de la invención.

De manera adecuada, las composiciones de multiparticulados de la invenciôn se formulan tal que un
15 paciente recibe una cantidad adecuada del pantoprazol, par ejemplo, 5 mg a 200 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 40 mg (medida en base a pantoprazol libre). De manera preferente, las formulaciones son tal que una dosis adecuada es administrada
20 en una unidad de dosis individual. Estas dosis se pueden administrar diariamente durante un periodo adecuado de tiempo,
par ejemplo, de 4 semanas a 8 semanas, pero se pueden distribuir durante un periodo mÆs corto de tiempo, por ejemplo
de 3 dIas a 3 semanas, de una semana a 3 meses, a durante un
25 periodo mÆs prolongado, por ejemplo, mÆs de 6 meses, o mÆs tiempo. Estas composiciones se pueden distribuir solas o en combinaciôn con un antiÆcido u otra composici6n adecuada.
En una modalidad, la invenciôn proporciona un mØtodo
para tratar humanos al administrar una dosis efectiva de los
30 multiparticulados de pantoprazol tal

. 18 J?

que se logren una area bajo la curva (AUC) al menos bioequivalente a una tableta de 40 mg de ProtonixmR y C como
se lista en la Tabla VI.
En una modalidad, los multiparticulados de
5 pantoprazol se envasan para ser usados por el paciente o su
cuidador. Por ejemplo, los multiparticulados se pueden envasar
en una hoja u otro envase adecuado y son adecuados para el mezclado en un compuesto alimenticio (por ejemplo, pure de rnanzana y otros vehIculos alimenticios Æcidos) a en una bebida
10 para consumo para el paciente.
Las formulaciones de multiparticulados de
pantoprazol de la invenciôn son iitiles para el tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofÆgico (GERD), ülceras del estómago y duodeno y sindrome de Zollinger-Ellison.
15 En otra modalidad, los multiparticulados de
pantoprazol se suspenden en un lIquido de suspension fisiolOgicamente compatible.
En ai3.xi otra modalidad, los multiparticulados de
pantoprazol se rellenan en cÆpsulas, cÆpsulas de ncleo
20 sOlido, o similares para la administraciOn oral.
En an una modalidad adicional, la invenciOn
proporciona un mØtodo para tratar un sujeto en necesidad del mismo al administrar una dosis efectiva de los multiparticulados de pantoprazol de la invenciOn.
25 Los siguientes ejemplos ilustran modalidades
especIficas de la invenciOn y no son una limitaci6n de la presente invenciOn.
Ejemplo 1.- Formulaciones de Multipart iculados de Pantoprazol

SOdico

19

Usando un extrusor/esferonizador NICA, durante el
desarrollo inicial de la formulaciôn, se fabricaron varios prototipos de multipart iculados no revestidos para obtener un
5 perfii objetivo de liberación inmediata similar a o ma’s rÆpido
que la tableta no revestida de pantoprazol sódico, actualmente disponible como tabletas Protonix de (20 mg y 40 mg). Se evaluaron los niveles del desintegrante crospovidona de 5 a 28.5% y el aglutinante hidroxipropilmetilcelulosa de 0.5 a 1%,
10 durante la preparación de los multiparticulados no revestidos
sobre cuatro lotes.

A. Preparación de Multiparticulados de Pantoprazol Sôdico, No Revestidos.
De manera mÆs particular, se mezclaron en seco en un
15 mezclador Hobart, sesquihidrato de pantoprazol sódico, celulosa microcristalina, hidroxipropil -metilcelulosa (hipromelosa 2208), crospovidona y carbonato de sodio. Posteriormente, se adicionaron polisorbato 80, NF (fuente vegetal) y agua purificada, USP, al mezclador Hobart. El
20 compuesto granulado resultante se extruye y esferoniza en un
extrusor/esferonizador NICA y los esferoides se secan en bandeja a una temperatura no mayor de 40°C y se tamizan, seguido por transferencia a un mezclador PK. Los esferoides finales se almacenan en tambores.
25 Uno de los lotes (aproximadamente lote de 200 g) con 15% del desintegrante crospovidona y con 1% de hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa 2208) se seleccionô coma un prototipo con perfii de liberaci6n similar. El corte
del tamiz de los esferoides no revestidos de este lote estaba
30 entre 500-1000 micras.

20

B. Lote de Laboratorio de Prototipo en(Lote A)
Se revistieron aproximadamente 100 gramos de estos
esferoides no revestidos en un revestidor de Lecho Fluido

Wurster de 3 pulgadas con Eudragit L30D-55 e hipromelosa para
5 dar como resultado multiparticulados con revestimiento EntØrico.
Durante el revestimiento de este lote, el nivel del
revestimiento de sello inicial de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) fue de 4% de peso de los multiparticulados no
10 revestidos. El% p/p del polImero seco Eudragit L30D-55 usado
fue 22.16%. En el lote de revestimiento, se introdujo talco como polvo seco en la cÆmara de revestimiento en lugar de ser
una parte de la suspensión. Esto fue debido al pequeflo tamaflo
de boquilla (0.5 mm) usado para revestir el lote de 100 g, que
15 potencialmente se puede atascar. El porcentaje de talco y
citrato de trietilo usado para el lote de laboratorio fue menor en comparaci6n con los lotes clInicos que se prepararon
de manera subsiguiente. Los multiparticulados se rellenaron a mano en cÆpsulas HPMC tamaflo #2 a un peso de relleno de 206
20 mg. Las cÆpsulas se probaron in vitro en HC1 0.1 N y amortiguador de fosfato de pH 6.8. Se liberó menos de 1% en medio Æcido en 2 horas y ms de 80% se liberó en medio bÆsico
en 45 minutos como se deseaba.

Estas cÆpsulas se probaron en perros. Se compararon
25 la C y AUC contra la tableta Protonix 20 mg, comercializada
actualmente (y los valores se extrapolaron a la concentración
de 40 mg). Se viô que estos multiparticulados liberaron fârmaco a una velocidad mucho ms rÆpida que la tableta Protonix actual en amortiguador de

- c4

5

10

22 -I-

Tabla I: Estabilidad de multiparticulados en frascos de vidrio

ci aro

Prueba Tempo Concentración
(HPCL)% de etiqueta

Disoluciôn-Porcentaje Liberado
(promedlo)
Unidad HCI 0.1 N Disolución
secundaria en
amortiguador de
fosfato
Inicial 100.0% 0.9% 91.6%
Temperatura
ambiente

I mes 97.2% 0.8% 88.5%
7 meses 108.5% 0.8% 94.1%
30°C/60% de RH I mes 99.3% 0.5% 83.4%
2 meses 98.3% NA NA
3 meses 104.4% 0.7% 82.2%
40°C175% de RH I mes 95.4% 0.7% 86.11
2 meses 97.3% NA NA
3 meses 102.7% 0.7% 89.4%

1 Una cÆpsula.- 78% liberado.

15 Ejemplo 2.- Formulaciones de Multiparticulados de Pantoprazol

Sódico Revestidos (Lote B)

En base al lote A de laboratorio, se elaboró un lote

posterior a mayor escala de 1400 g usando un revestidor de

lecho fluido Wurster de 7 pulgadas. Durante el revestimiento

20 para este lote, el nivel de revestimiento de sello inicial de

hidroxipropilmetilcelulosa fue de 2% del peso de los

multiparticuiados no revestidos en comparaciôn a 4% de Lote A

revestido. E1% p/p del polImero seco, Eudragit L30D-55 usado

fue de 22.16% p/p. TarnbiØn, el talco se adicionô directamente

25 a la suspensión de revestimiento puesto que se usô un mayor

tamaflo de boquilla (1 mm).
La liberación iniciai en Æcido 0.1 N de los

multiparticulados revestidos fue alta

(Th

23

(9.0%) y muy cercana al limite de 10%. Este lote (B) no cumplió con los criterios de estabilidad y disoluciôn cuando
se probó a condiciones aceleradas (300C/60% de humedad relativa (RH) y 400C/75% de RB). El ensayo de este lote indicó
5 que un revestimiento de sello inicial de mÆs del 2% de los
multiparticulados no revestidos mejora la estabilidad de los multiparticulados. Adicionalmente, puede ser benØfica, una mayor carga de poilmero entØrico para controlar la liberación
en medio Æcido conforme aumenta en escala el proceso.
10 Ejemplo 3.- Preparaciôn de Lote de Multiparticulados de Pantoprazol a Mayor Escala
A. Lots TØcnico

Usando un extrusor/esferonizador NICA, se preparó un
lote tØcnico de 36 kg de multiparticulados no revestidos y 20
15 kg de este lote se revistieron con revestimiento entØrico en
una mÆquina Glatt GPCG-15 para dar por resultado un lote de 32
kg de multiparticulados revestidos. El% p/p del polImero seco, Eudragit L30D-55 usado fue 22.16% p/p. Este lote se rellenó en cÆpsulas de HPMC tamaæo #3 a un peso de relleno de 156 mg. La
20 liberaciôn en HC1 0.1 N a 2 horas fue mayor que el 10%
deseado. En base a esto, tomando en cuenta los efectos de aumento de escala, se hicieron ajustes menores a la formula y
el proceso para el lote cilnico.
B. Lots Clinico

25 Dos sub-lotes de 12 kg de una masa granulada hümeda se extruyeron y esferonizaron en un extrusor/esferonizador NICA dando par resultado multiparticulados hümedos. Los multiparticulados

24 No
se secaron en bandeja a 40°C durante 10 a 12 horas al% de LOD
deseado de 3.4% a 4.3%. El lote se tamiz6 y solo se usaron 16
kg de los multiparticulados no revestidos para revestimiento para asegurar uniformidad e integridad del revestimiento en la
5 mÆquina GPCG-15. Los multiparticulados no revestidos tamizados
se revistieron con un revestimiento de sello inicial de hidroxipropilmetilcelulosa, seguido por un revestimiento entØrico de Eudragit L30D-55, seguido por un revestimiento final de hidroxipropilmetilcelulosa para dar por resultado 33
10 kg de multiparticulados revestidos. Este lote se rellenO en
cÆpsulas de HPMC tamaæo #2 a un peso de relleno de 206 mg.
La liberación en HC1 0.1 N a 2 horas fue menor que
el limite de 10% y en amortiguador de fosfato pH 6.8, fue mayor que el limite de 80% a 45 minutos. El lote cumpliO con
15 las caracterIsticas de liberaci6n in vitro. La fecha de estabilidad de 1 mes mostrO que los multiparticulados fueron estables a 40°C/75% de RH durante un mes. Actualmente, este lote es estable hasta un aæo a temperatura ambiente y hasta 6 meses a 40°C/75% de RH. El estudio de estabilidad a condiciOn
20 de temperatura ambiente mÆs all de un aio estÆ en curso. Los
resultados del estudio de estabilidad a temperatura ambiente
de un aæo de este lote se muestran en la siguiente Tabla II.
La cÆpsula rellena de esferoides tiene una
liberaciOn in vitro mÆs rÆpida (disoluciOn) en comparaci6n a
25 la tableta Protonix de 40 mg en amortiguador de fosfato pH

fl

5

10

15

20

25

Tabla II: Estabilidad de CÆpsulas Rellenas con Esferoides de

Pantoprazol Sôdico, 40 mg

Prueba Apariencia y
descripciOn

Concentrac

iOn (HPLC)

Agua
(KF)

Pureza DisoluciOn

Especifl- #2 CÆpsulas 90.0- Pam Impureza lmpurezas DisoluciO DisoluciOn
caciOn blancas 110.0% informaci Conocida Conocidas n en en
opacas (tapa y marcado on a y HCL 0.1 Amortigua
cuerpo) que en etiqueta Desconoc Desconoci N NMT dor de
contienen (LC) ida das 10% en Fosfato
esferoides Individual Totales:!g 2 horns. NLT 75%
coloreados MÆs 0.5 Se en 45 mm.

blanquecinos a grande? Ajusta a Se Ajusta
blancos 0.5 (RRT) USP a USP
<724> <724>

Prueba Apatiencia
y
descripciôn

Concentraci
On (HPLC)

Agua (KF) Pureza DisoluciOn

Unidad % % % % % %

Inicial Se ajusta 100.3 5.1 BRL BRL 0 105
Inicial (sOlo
faroides)a

0 107

25°C/60% de
RH

I Mes NingUn
Camblo

99.5 52 0.17
(1.39)

0.17 1 103

2Meses NingUn
Camblo

101.4 4.6 0.15
(1.38p

023 0 101

3 Meses Ningün
Camblo

1012 4.5 0.17
(1.39)

0.17 0 100

6Meses NingCin
Camblo

101.3 4.5 0.18 T.24 (138)b_________

0 100

6 Meses (solo
esferoides)a

0 112

FO

10

26

Tabla II: Estabilidad de CÆpsulas Rellenas con Esferoides de

Pantoprazol Sódico, 40 mg

Prueba Apanenaa ConcendOn Agua (KF) Pureza DisoudOn
desatpdOn (HPLC)
Espedlica- #2cÆpsulas 90.0-110.0% Para Impureza Impurezas DisoludOn DisoludOnen
don blancas de marcado informaciOn Coriodda o Conoddasy en HCL Arnortiguador
opacas (tapa en eliqueta Desnocida Desconoddas 0.1 N de Fosfato
cuerpo) que (LC) IndMdual Totales).5 NMT 10% NLT 75% en
coritienen Ws grande en 2 45 mm. Se
esfendes .5 (RRT) horas. Se Ajusla a USP
coloreados Ajusta a <724>
blanquednos USP
a btancos <724>
Unidad

9meses NirigOn 992 5.1 021 (1.40)° 0.33 0 101
Cambb
9 meses 0 108
(SOb
esferoides)
12Meses NingUn 99.1 5.1 0.08(0.14) 023 0 102
Cambb

1
12eses 0 104
(SOlo

15 ERL = Por Abajo del Limite de Reporte (0.05). NMT = No

mÆs de, NLT = No menos de, RRT = Tiempo de retención

relativo.

Resultados de disolución inicial y de revalidación se

proporcionan para Esferoides de Pantoprazol Sódico, 40 mg/206 20 mg, que es el lote actual de esferoides usado para la

elaboraciôn de cÆpsulas rellenas de Esferoides de Pantoprazol

Sódico, 40 mg.

b: corresponde a la impureza a RRT = 1.39.

Ejemplo 4.- Evaluación de Formulación del Lote A en Perros Beagle

25 Los datos de liberación in vitro de la formulación

de multiparticulados de pantoprazol sôdico muestran una

liberación mâs rÆpida que la tableta comercializada actual.

Esto proporciona absorci6n temprana y de este modo un com–enzo

mÆs rÆpido de la acción. Los datos en perros muestran

30 claramente niveles tempranos de fÆrmaco,

27

de pantroprazol s6dico a partir de multiparticulados en comparación con las tabletas monolIticas individuales. El comienzo mÆs temprano de la acciôn proporciona un alivio mÆs rÆpido de dolor gÆstrico y otros trastornos gastrointestinales
5 (GI).
Se han evaluado formulaciones de pantoprazol sÆdico
en Perros BEAGLE (n = 5). Los parÆmetros farmacocinØticos medios (SD) y la biodisponibilidad relativa del pantoprazol se ilustran en la Tabla III mÆs adelante.
10 Como se ilustra, el lote de laboratorio no
optimizado de formulaciôn de multiples partIculas de pantoprazol sôdico dosificada en perros muestra un tiempo de retraso mÆs pequeæo que la tableta comercializa actual. En la siguiente tabla, AUC se refiere al area bajo ima curva que
15 grafica la concentraci6n media contra el tiempo de protocolo.
C se refiere al valor de concentración maxima observada en
la muestra sangulnea despuØs de la administraciôn. T se
refiere al punto de tiempo cuando se presenta Cmax. Tretraso se refiere al tiempo despuØs de la administración antes de que se
20 observen cantidades efectivas del fÆrmaco en la circulación;
t112 (hr) proporciona la vida media para la eliminaciôn del fÆrmaco. La biodisponibilidad relativa compara la absorción de
un compuesto desde el intestino en comparaciôn a una dosis dada intravenosamente (asumido al 100%).

28

Tabla III

ParÆmetros farmacodinÆmicos medios (SD) y biodisponibilidad relativa de pantoprazol
ParÆmetro Tableta Comercial 20 mg CÆpsula de MCiItipIes
Lote A partEculas 40 mg
Pantroprazol LOTE A con
revestimiento entØrico-
Pantoprazol Na

AUC (pg*hr/mL) 16.3 (2.46) 17.3 (2.33)
C (pg/mL) 11.7 (3.55) 7.10(l.76)
T (hr) 1.70 (0.84) 1.20(0.27)
1.10 (0.91) 0.25 (0.18)

t112 (hr) 0.62 (0.17) 0.77 (0.21) 10 Biodisponibilidad Relativa - AUC: 106%"
C 61%

a: AUC y C se normalizan a una dosis de 40 mg
b: Con relaciôn a la Tableta de Compuesto de Mercado.
Los datos en perros de la formulación de
15 multiparticulados de pantoprazol s6dico dan una AUC similar a la de la tableta comercializada actual. Sin desear que se una por teorla, se cree que se logra la liberaci6n mÆs rÆpida y una AUC similar de los multiparticulados disminuyendo el nivel del agente de desintegración, crospovidona (en comparaciôn al nivel
20 en la tableta) y al incorporar el excipiente funcional polisorbato 80 en e1 nücleo de los esferoides.
Ejemplo 5.- Formulaciones de Sesquihidrato de Pantoprazol Sódico: Excipiente
Este estudio se realizô para determinar la
25 compatibilidad de sesquihidrato de pantoprazol s6dico con hipromelosa 2208, laurilsulfato de sodio (SLS), crospovidona,
y polisorbato 80.
A. Diseflo de Estudio

El diseflo consiste de dos conjuntos de muestra. El

29

primer conjunto contuvo fÆrmaco y excipiente. El segundo
conjunto contuvo fÆrmaco, excipiente y aproximadamente 2 jtl de
agua. La raz6n para el agua junto con el fÆrmaco y el excipiente
es ver si agua adicional presente causa alguna incompatibilidad.
5 Los excipientes se mezclaron con el fÆrmaco en la
relación indicada en la siguiente tabla. Los excipientes y fÆrmacos se pesaron en un frasco de vidrio. Entonces, los frascos se sometieron a vórtice durante 15 segundos. De manera similar, se preparô un segundo conjunto de muestras. Se
10 adicionaron aproximadamente 2 gl (la cantidad mÆs pequeæa de
agua que se puede adicionar con la pipeta en el laboratorio) a
estos frascos. Entonces, los frascos se sometieron a vórtice
durante 5 segunidos. Finalmente, el primer y el segundo conjunto
de frascos se taparon y colocaron en cÆmaras de estabilidad. Las
15 condiciones probadas fueron 400/75% de RH y 51°C durante 3

semanas.

B. Resultados

Los resultados de este estudio de compatibilidad de fÆrmaco-excipiente se presentan como% de recuperación en la
20 Tabla IV mÆs adelante. Los criterios de selección para la

25

30

compatibilidad o incompatibilidad se basan en el% de recuperaciôn entre 90-110%.
Tabla IV: Resultados de Compatibilidad FÆrmaco:Excipiente
Excipiente RelaciOn de
FÆrmaco:

Excipiente

de recuperación
Fªrmaco Excipiente FÆrmaco Excipiente Agua
40°C175% de
RH

51°C 40°C/75% de
RH

51°C
3 semanas 3 semanas 3 semanas 3 semanas

Control (Farmaco solo) 94.67 100.53 94.60 96.64
Hipromelosa 2208,
USP, 3 cps

10:1 99209 93248 93.811 97.421
Lauril-Sulfato de Sodio
(SLS)

5:3 99.947 98.763 95.466 95.088
Crospovidona, NF 10:1 100.080 98.908 97201 105.716
Polisorbato 80, NF
BP/EP (fuente vegetal)

10:1 98.301 90.961 99.908 81.405

IN

30

De los resultados mostrados en la tabla, se pueden extraer las siguientes conclusiones: hipromelosa 2208, SLS, crospovidona y polisorbato 80 son compatibles con el sesquihidrato de pantoprazol sódico a 400C/75% de RH durante 3 semanas. La
5 hipromelosa 2208, SLS y crospovidona son compatibles con sesquihidrato de pantoprazol sódico a 40°C/75% de RH y 51°C
con y sin agua adicional durante 3 semanas.
En este estudio, no se estudiaron los compuestos de
degradaciôn. Sin embargo, la formulaciôn clinica pediÆtrica
10 [sesquihidrato de pantoprazol s6dico, 45.24% p/p; celulosa microcristalina, 27.2596 p/p; polisorbato 80, 5% p/p; crospovidona 1596 p/p; hipromelosa 2208 1% p/p; carbonato de sodio 6.5% p/p; agua purificada c.s.], se estudió bajo condiciones aceleradas de 40°C/75% de RH y es estable hasta 6
15 meses, proporcionando una vida en anaquel a temperatura

20

25

ambiente de 2 aæos.

Los componentes de la formulaci6n pediÆtrica se
proporcionan en la siguiente Tabla V.
Tabla V

Formulaciôn: Multiparticulados
NUcIeo:

Ingredientes Canlidad/Capsula p/p
Sesquihidrato de Pantoprazol Sôdico 45.11 21.911
Celulosa Microcnstalina, NF/EP (Avicel
PH 101)

27.39 13.304

Polisorbato 80, NF Fuente vegetal 5.00 2.429
Crospovidona, NF (Poliplasdone XL) 15.00 7.286
HPMC USP/EP (Methocel) K3 1.00 0.486

5

10

15

31

Formulación: Multiparticulados
Carbonato de Sodio, NF 6.50 3.157
Agua Purificada, USP/BP/EP c.s. para hacer masa
hUmeda*

Total 100.00 mg 48.573
Revestimiento entØnco: 100.20 mg 48.67
Eudragit 1-300-55 208.00 mg
62.40_(s6lidos)

30.309

Talco, USP, AltaIc 500V 31.20 mg 15.155
Hidrôxido de sodio, NF, Soluciôn IN 9.30 mg
0.36_(s6lidos)

0.175

Citrato de Tiietilo, PG/NF 6.24 mg 3.031
Agua Purificada, USP/BP/EP 183.38 mg* removido durante el
procesamiento
Total 204.20 mg 99.186
Revestimiento de Sello Final: 1.54 mg 0.748
Hidroxipropilmetilcelulosa, USP 2910,6
cps

1.54 mg 0.748

Agua Purificada, USP/BP/EP 18.99 mg* removido durante el
procesamiento
Total

____

205.74 mg 99.934
Talco, USP, AltaIc 500V 0.14 mg 0.068
Total 205.88 mg 100.002

Ejemplo 6.- Evaluaciôn de Formulación de Pantoprazol Sódico en

Sujetos Adultos Humanos

En este estudio, se administró una formulaciôn

20 pediÆtrica clInica, formulada como se describe, de pantoprazol sódico de 40 mg, a adultos humanos saludables (n = 24) al

rociar en pure de manzana, en forma de tableta, o como una

suspensión acuosa preparada usando una mezcla de oolvo

inactivo y agua (8 en capa grupo).

25 En la siguiente Tabla VI, la colurnna 1 proporciona

los parÆmetros farmacocinØticos (PK), AUC (area bajo la curva de concentración), AUCT es el area bajo la curva de tiempo-

concentrac–ón, y C, es la concentraci6n maxima. La segunda

columna proporciona la relación de media geomØtrica

32 Owf0--- "w-e 1 11
de prueba/referencia (GM). La tercera columna proporciona el intervalo de confianza para la relaciôn GM. [La FDA considera
qi.le un compuesto de prueba es bioequivalente a un compuesto de referencia si el intervalo de confianza en 90% (CI) de la
5 relación media geomØtrica de AUC y C entre la prueba y la referencia caen dentro de 80-125%1.- El intervalo de confianza
se calcula usando el programa WinNonlin.
Tabla VI: Resultados de estudio de PK en Humanos
A. Esferoides rociados en pure de manzana:
10 ParÆmetroPK Relación GM de % de Cl para relaciôn*
Prueba/referencia
AUC 90 84-96
AUC1 89 84-95
Cmax 62 56-70

15 B. Esferoides en suspension:
ParÆmetroPK Retación GM de % de Cl para relación*
Preuba/referencia
AUC 94 88-100
AUC1 94 88-100

C 66 60-74 fl
20

25

El tiempo de retraso en la absorciOn de la tableta
fue mayor en comparaciOn con las formulaciones en suspension y
de rociado. Todo el fÆrrnaco en la tableta se liberO durante un intervalo de tiempo pequeflo y por lo tanto se obtiene una C mayor. Con las formulaciones de esferoides, el fÆrmaco de cada esferoide se liberO durante un intervalo de tiempo ma’s prolongado y por lo tanto la Cma, es menor que la de la tableta. Sin embargo, el periodo de tiempo despuØs de la administraciOn durante el cual el pantoprazol permaneciO en la

(j.JO oocJ?’1
ii

PCT PROPERTY ORGANIZATION A. Tntems onal Bureau
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) InternatIonal Patent Classification6:- - - I - 1(11) InternatIonal Publication Number: WO 961111624 A6IX 9126, 9120, 31/44 I Al I

I I (43) International Publication Date: 25 January 1996 (25.01.96) I

(21) International Application Number: PCT/SE95/00678 (81) Designated Slates AM AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CE, CN, C7, DE, DX, ER, ES, Fl, GB, GE, HU, IS, JP, KR,
(22) International Fling Date: 7 June 1995 (07.06.95) KG, KP, KR, KZ, LX, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN,
MW, MX, NO, NZ, P1., PT, RO, RU, SD, SE, SO, Sl, SK,
V. TM, Ti’, UA, UG, US, liZ, VN, European patent (AT,
(30) Priority Data: BE, CE, DR, DX, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NI.,
9402431-2 8 July 1994 (08.07.94) SE Fr, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CO, CI, CM, GA, ON,
ML, MR. NE, SN, TD, TO), ARIPO patent (XE, MW, SD,
SZ UG).
(71) Applicant (for all designated States except US): ASThA
AKTIEBOLAG [SE/SE], S-151 85 SOclertalje (SE).

(72) Inventors; and
(75) InveatorsFAppllcants (for US only): BERGS1RAND. Pontus, John, Arvid (SE/SE]; Wallerlusgatan 4, S-412 58 Goteborg
(SE). LOVOREN, Kurt, Ingmar (SE/SE]; Vlolinv8gen 2D,
S435 44 MOlnlycke (SE).

(74) Agent: ASTRA AXTIEBOLAG; Patent Dept., S-151 85
Sodeilllje (SE).

Published
With International search report.

(54) Tftle: MULTIPLE UNIT PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING PROTON PUMP INHIBITOR

(57) Abstract

A new pharmaceutical multiple unit tablcted dosage form iontaining as active substance an acid ’K-ATPase Inhibitor or an alkaline salt thereof or one of its single enantiomeis or an alki.line salt thereof, a method for the manufacture of such a formulation, and

the use of such a formulation in medicine.

’I

10- 15011

WO96101624 PCT/&E95100678

substances is also affected by moisture, heat, organic solvents and to some degree by light.

In respect to the stability properties of the active substances, it is obvious that an
5 oral solid dosage form must be protected from contact with the acidic gastric juice
and the active substance must be transferred in intact form to that part of the gastrointestinal tract where pH is near neutral and where rapid absorption can
occur.

10 A pharmaceutical oral dosage form ofsuch acid HK-ATPase inhibitors is best

protected from contact with acidic gastric juice by an enteric coating layer. In US-
A 4,853,230 such an enteric coated preparation is described. Said preparation contains an alkaline core comprising an acidic susceptible substance, a separating layer and an enteric coating layer. In order to further enhance the stability during
15 storage the prepared formulation may optionally be packed with a desiccant

There is a demand for development of new enteric coating layered multiple unit preparations with good chemical and mechanical stability making it possible to produce well functioning and jatient-friendly packages, such as for instance
20 blister packages. Furthermore, there is a demand for formulations having
improved patient acceptance, such as divisible and/or dispersible tablets.

A good mechanical stability can be obtained with an enteric coating layered tablet. W095/01783 describes such a tablet comprising the acid labile compound
25 omeprazole. However, only an enteric coating layered multiple unit tablet can be
made divisible and dispersible. A further advantage of a multiple unit dosage
form is that it disperses into a multitude ofsmall units in the stomach upon

30 Prior-art discloses many different types-of multiple unit dosage forms. Usually
this type of formulation is requested for controlled release formulations, such as

r3 but,ff’

iL Fd r

411- ifl,

T

- -4P.7,
1c? k 1

j’

I

L

3__ 11 tj 34 I

I) 7 5 ’--

4’
1 7
t

;--_-_ -r-

10

15

(Th 20

25

W096101624 P5/00678
7

sustained release formulations. Typically, the multiple unit formulation may be a tablet which disintegrates in the stomach to make available a multitude of coated units, or pellets filled in a capsule. (See for example EP 0 080 341 and US-A 4,853,230).

An example to obtain a controlled release dosage form releasing the active substance by diffusion through a membrane is described in US-A4,927,640, i.e. a multiple-unit system containing small inert cores coated with active substance and a release controlling polymeric membrane. The mechanical properties of such multiple units formulated into tablets are reported in Pharmaceutical Research 10, (1993), p. S-274. Other examples of controlled release dosage forms are for example described in Aulton M.E. (Churchill Livingstone Ed.), Pharmaceutics: The science of dosage form design (1988), p. 316-321.

Even if there are examples in the prior art mentioning that pellets may be formulated into tablets there are no examples describing any compositions ofsuch a tablet formulation or a technique to manufacture such a formulation of acid labile HK-ATPase inhibitors. In practice, problems arise when enteric coating layered pellets containing acid labile substances are compressed into tablets. If the enteric coating layer does not withstand the compression of the pellets into a tablet the susceptible active substance will be destroyed by penetrating acidic gastric juice, i.e. the acid resistance of the enteric coating layer of the pellets will not be sufficient in the tablet after compression. The above described problems are well illustrated in Reference Examples below.

Further, controlled release tablets from enteric coated particles are described in Drugs Made In Germany, 37 No. 2(1994), p. 53. The teaching in this reference is that a combination of methacrylic acid copolymer (L30D-55) and a copolymer of ethyl acrylate and methyl methacrylate MOD) is suitable as coating polymers for enteric coated particles compressed into tablets. Reference Example III shows that this recommendation is not applicable when formulating multiple unit

5

10

15

20

25

WO96/01624
8

PCT1SE95100678

tableted dosage forms of an acidic susceptible substance such as omeprazole. The acid resistance of the pellets compressed into tablets is too low. The cited reference Drugs Made In Germany also states that the use of the copolymer L30D-55 without the addition of the copolymer NE30D as material for enteric coating layer will result in coated pellets which cannot withstand compression forces used during the tableting process. With reference to this statement it is surprisingly found that pellets covered with 13OD-55 according to this invention, see Examples, are possible to compress into tablets with fulfilled requirements including acceptable acid resistance of the tablet.

The Applicant is not aware of any working example in the prior art of a multiple unit tableted dosage form comprising an acid labile HK-ATPase inhibitor.

Description of the invention

The Applicant has now surprisingly found that tablets according to the present invention comprising enteric coating layered units containing an acid labile HK-ATPase inhibitor or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof can be manufactured by compressing said units into tablets withoutsignificantly affecting the properties of the enteric coating layer. As explained above, if the enteric coating layer is damaged during compression of the enteric coating layered units, the acid resistance ofsaid enteric coating layer in the manufactured tablets will not be sufficient and the manufactured tablets will not fulfill standard requirements on enteric coated articles, such as e.g. those defined in the United States Pharmacopeia (USP), hereby incorporated in a whole by reference. Acid

/

labile H’K’-ATPase Inhibitors of interest for the novel dosage form according to
the invention are specified in claim 2 and especially preferred compounds are
L_ stat in claim 3.

30

WO96R11624 PCI’ISE9S!00678

One object of the present invention is to provide a pharmaceutical multiple unit
5 tableted dosage form comprising an acid labile HK-ATPase inhibitor or one of
its single enantiomers or an alkaline salt thereof, in which the active substance is
in the form of individually enteric coating layered units compressed into a tablet. The enteric coating layer(s) covering the individual units of active substance has properties such that the compression of the units into a tablet does not
10 significantly affect the acid resistance of the individually enteric coating layered
units. The active substance is prevented from degradation and dissolution in
acidic media and has a good stability during long-term storage. The enteric
coating layer covering the individual units disintegrates/dissolves rapidly in near neutral or alkaline media.
15

20

Another object of the present invention is to provide a pharmaceutical multiple
unit tableted dosage form comprising an acid labile Wk*-ATPase inhibitor or one
of its single enantiomers or an alkaline salt thereof which is suitable for press-through blister packages and which also has an improved patient acceptance.

A further object of the present invention is to provide a multiple unit tableted dosage form comprising an acid labile We-ATPase inhibitor or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof, which is divisible and easy to handle. The multiple unit tableted dosage form may be dispersed in an aqeous liquid and can
25 be given to patients with swallowing disorders and in pediatrics. Such a
suspension of dispersed enteric coating layered units of appropriate size. can be used for oral administration and also for feeding through a naso-gastric tube.

- Act
- -- - - - -:--

-

- - -

Ij --t.----- -

- - -

J’-4 - -:

t 1 3

vo&wjzk? 0Q,

zt

;:- -;- -- --

-

- -

- j- .ay" - r

- -; -:-:i-

r -

- - --- -- $- -:i: --- -:2’ qq- r. -

- - - -

W096101624
10

Detailed description of the invention.

PCIS!95I0O678

The novel multiple unit tableted dosage form comprising an active substance in the form of an add labile HY ATPase inhibitor or one of its single enantiomers
5 or an alkaline salt thereof is characterized in the following way. Individually
enteric coating layered units containing active substance and optionally alkaline substances, are mixed with tablet excipients and compressed into multiple unit tableted dosage forms. With the expression "individual units" is meant small beads, particles, granules or pellets, in the following referred to as pellets.
10

The compaction process (compression) for formulating the multiple unit tableted dosage form must not significantly affect the acid resistance of the enteric
coating layered pellets. In other words the mechanical properties, such as the flexibility and hardness as well as the thickness, of the enteric coating layer(s)
15 must secure that the requirements on enteric coated articles in the United States
Pharmacopeia are accomplished and that the acid resistance does not decrease
more than 10% during the compression of pellets into tablets.

The flexibility/hardness of entŁiccoating layers can be characterized for instance
20 as Vickers hardness measured with a Shimadzu micro hardness indentation tester
type HMV 2000.

The acid resistance is defined as the amount of active substance in tablets or
pellets after being exposed to simulated gastric fluid, USP, or to 0.1 M HC1(aq)
25 relative to that of unexposed tablets or pellets, respectively. The test is
accomplished in the following way. Tablets or pellets are exposed to simulated gastric fluid at a temperature of 37°C. The tablets disintegrate and release the
enteric coating layered pellets to the medium. After two hours the pellets are removed and analyzed for content of active substance using High Performance
30 Liquid Chromatography (HPLC).Present values of.acidxesistance.are averages of
at least three individual determinations.

R,?

4

VAT

Ar_-Ale MYTYAw

-d

’ -r
- {-d1

- q: -d L ’iT-:-

t-

ArAw if 4- --v

Z?2

WO96101624

11

core material

PCISE95I00678

The core material for the individually enteric coating layered pellets can be constituted according to different principles. Seeds layered with active substance,
5 optionally mixed with alkaline compounds, can be used as the core material for
the further processing.

The seeds, which are to be layered with the active substance, can be water
insoluble seeds comprising different oxides, celluloses, organic polymers and
10 other materials, alone or in mixtures or water soluble seeds comprising different
inorganic salts, sugars, non-pareils and other materials, alone or in mixtures. Further, the seeds may comprise active substance in the form of crystals, agglomerats, compacts etc. The size of the seeds is not essential for the present invention and may vary between approximately 0.1 and 2 mm. The seeds layered
15 with active substance are produced either by powder- or solution/suspension
layering using for instance granulating or spray coating/layering equipment.

Before the seeds are layered, the active substance may be mixed with further components. Such components can be binders, surfactants, fillers, disintegrating
20 agents, alkaline additives or other pharmaceutically acceptable ingredients, alone
or in mixtures. The binders are for example celluloses such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose and carboxymethyl-cellulose sodium, polyvinyl pyrrolidone, sugars, starches and other pharmaceutically acceptable substances with cohesive properties. Suitable surfactants are found in the groups
25 of pharmaceutically acceptable non-ionic or ionic surfactants such as for instance
sodium lauryl sulfate.

Alternatively, the H’K-ATPase inhibitor or one ofits single enantiomers or an alkaline salt thereof, optionally mixed with alkaline compounds and further
30 mixed with suitable constituents can be formulated into core material. Said core
materials may be produced by extrusion/spheronization, balling or compression

5

10

15

WO96/01624 PCJS95/00679
12

utilizing different process equipments. The size of the formulated core materials
is approximately between 0.1 and 4 mm and preferably between 0.1 and 2 mm.
The manufactured core materials can further be layered with additional
ingredients comprising active substance and/or be used for further processing.

The active substance is mixed with pharmaceutical constituents to obtain preferred handling and processing properties and a suitable of active substance in the final mixture. Pharmaceutical constituents such as fillers, binders, lubricants, disintegrating agents, surfactants and other pharmaceutically acceptable additives, can be used.

The active substance may also be mixed with an alkaline pharmaceutically acceptable substance (or substances). Such substances can be chosen among, but are not restricted to, substances such as the sodium, potassium, calcium,
magnesium and aluminium salts of phosphoric acid, carbonic acid, citric acid or other suitable weak inorganic or organic adds; aluminium hydroxide/sodium bicarbonate coprecipitate; substances normally used in antacid preparations such
as aluminium, calcium and magnesium hydroxides; magnesium oxide or
composite substances, such as A1203.6MgO.0O2.121-120, (Mg6AI2(OH)16CO3.4H20),

20 MgO.A1203. 2SiO2.nH2O or similar compounds; organic pH-buffering substances

25

such as trihydroxymethylaminomethane, basic amino acids and their salts or
other similar, pharmaceutically acceptable pH-buffering substances.

Alternatively, the aforementioned core material can be prepared by using spray drying or spray congealing technique.

The active substance is in the form of an acid labile HK-ATPase inhibitor according to formula I or one of its single enantiomers or an alkaline salt thereof. These compounds have an asymmetric centre in the sulfur atom, i.e. exists as two optical isomers (enantiomers). Both the pure enantiomers, racemic mixtures (50%

-

I

) 4
- H -

- - - -

- -t

r 4 - - IulI1I,

- -.,--

r

Ft

- -"

-

I - -

- ?

- -’

- ’rill

-

tj - - ic

I i j , 1 -

I - - -ZE

t xl

-

23O

WO96/01624
13

PCIS95!00678

of each enantiomer) and unequal mixtures of the two enantiomers are suitable for the pharmaceutical formulation according to the present invention.

5 Enteric coating layer(s)

Before applying enteric coating layer(s) onto the core material in the form of

separating layers comprising pharmaceutical exdpientsoptionally1iididing ------- iline compounds such as for instance pH-buffering
separating layer(s) separate(s) the core material from the outer layer(s) being
enteric coating layer(s).

The separating layer(s) can be applied to the core material by coating or layering
15 procedures in suitable equipmentssuch as coating pan, coating granulator or in a
fluidized bed apparatus using water and/or organic solvents for the coating process. As an alternative the separating layer(s) can be applied to the core
material by using powder coating technique. The materials for separating layers
are pharmaceutically acceptable compounds such as, for instance, sugar,
20 polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate,
hydroxypropyl cellulose, methyl-cellulose, ethylcellulose, hydroxypropyl methyl-cellulose, carboxymethylcellulose sodium and others, used alone or in mixtures. Additives such as plasticizers, colorants, pigments, fillers, anti-tacking and anti-static agents, such as for instance magnesium stearate, titanium dioxide, talc and
25 other additives may also be included into the separating layer(s).

When the optional separating layer(s) is applied to the core material it may constitute a variable thickness. The maximum thickness of the optional separating layer(s) is normally only limited by processing conditions. The separating layer(s)
30 may serve as a diffusion barrier and may act as a pH-buffering zone.-The pH-
buffering properties of the separating layer(s) can be further strengthened by

4 - -

’

:

Ali-

jaw - -

-

I

-

- - - ,

Nllt?-

"’x ’

fo r-

OUT

- - -

AGO r -

- - - - - - - -:- il ---,’----------’

Z31

WO96/01624 PCT/SE95100678
14

introducing into the layer(s) substances chosen from a group of compounds usually used in antacid formulations such as, for instance, magnesium oxide, hydroxide or carbonate, aluminium or calcium hydroxide, carbonate or silicate; composite aluminium/magnesium compounds such as, for instance

5 Al2O6MgO.CO212H201 A]2(OH)16CO3.4H20)1 MgO.Al202Si02.nH2O,
aluminium hydroxide/sodium bicarbonate coprecipitate or similar compounds;
or other pharmaceutically acceptable pH-buffering compounds such as, for
instance the sodium, potassium, calcium, magnesium and aluminium salts of phosphoric, carbonic, citric or other suitable, weak, inorganic or organic adds; or
10 suitable organic bases, including basic amino acids and salts thereof. Talc or other
compounds may be added to increase the thickness of the layer(s) and thereby strenghten the diffusion barrier. The optionally applied separating layer(s) is not essential for the invention. However the separating layer(s) may improve the chemical stability of the active substance and/or the physical properties of the
15 novel multiple unit tableted dosage form.

One or more enteric coating layers are applied onto the core material or onto the
core material covered with separating layer(s) by using a suitable coating
technique. The enteric coating layer material may be dispersed or dissolved in
20 either water or in suitable organic solvents. As enteric coating layer polymers one
or more, separately or in combination, of the following can be used; e.g. solutions
or dispersions of methacrylic acid copolymers, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate,
25 carboxymethylethylcellulose, shellac or other suitable enteric coating layer
polymer(s).

The enteric coating layers contain pharmaceutically acceptable plasticizers to
obtain the desired mechanical properties, such as flexibility and hardness of the
30 enteric coating layers. Such plasticizers are for instance, but notrestricted to,

n

lf1011DIIIOhIIAMIUIUIft1ft

US006159499A 01
United States Patent 119] [11] Patent Number: 61159,499
Seth [45] Date of Patent: Dec. 12, 2000

[54] COMPOSITION CONTAINING AN ACID-
LABILE BENZLMIDAZOLE AND PROCESS
FOR ITS PREPARATION

[75] Inventor: Pawan Seth, Irvine, Calif.

[73] Assignee: Pharma Pass LLC, Irvine, Calif.

[211 AppI. No.: 09/043,663

[22] PCT Filed: Sep. 23, 1996

[861 PCT No.: PCT/1B96/01054

§371 Date: Oct. 20, 1998

§ 102(e) Date: Oct. 20, 1998

[871 PCT Pub. No.: W097/12580

PCT Pub. Date: Apr. 10, 1997

[30] Foreign Application Priority Data

Sep. 21, 1995 [FR] France...................................95 11094
Dec. 7, 1995 [FR] France...................................95 14492
Feb. 23, 1996 [FR) France...................................96 02265
Apr. 23, 1996 [FR] France...................................96 05082

[51] mt. C1.7...............................A61K 9)22; A61K 9/28;
A61K 9/52; A61K 9/54; A61K 9/56

[52] U.S. Ci..........................424/451; 424/452; 424/457;
424/461; 424/462; 424/468; 424/470; 424/474;
424/480; 424/482; 424/458; 5141770; 514/784;
514/951; 514/960; 514/962; 514/970
[58] Field of Search.....................................424/468, 469,
424/470, 474, 480, 482, 451, 452, 457,
458, 461, 462, 459, 475

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,045,563 8/1977 Bcnnlsson et aL......................424/263
4,182,766 1/1980 Krassó et al.................. 4241263
4,432,966 2/1984 Zeiloun al............................ 424121
4,472,409 9/1984 Senn-Bilfinger........................4241263
4,555,518 11/1985 Rainer.......514/338 4,560,693 12/1985 Rainer.......514/338 4,628,098 12/1986 Nohara ci al........................... 546)271

4,758,579 7/1988 Kohl ci al............................... 514/338
4,786,505 11/1988 Lovgren ci al......................... 424/468
4,828,840 5/1989 Sakamoto et al...... 424/474
4,828,848 5/1989 Owades.....................................426/49
5,004,614 4/1991 Stanifortb 424/466
5,039,806 8/1991 Brindstrtm ci al.................... 546/271
5,167,964 12/1992 Muhammad ci at...................424/482
5,178,867 1/1993 Guiltard ci at.........................424/473
5,232,706 8/1993 Palomo Coil...........................424/475
5,385,739 1/1995 Debregeas ci al................ 424/494
5,399,700 3/1995 Min et al................................ 546/271
5,626,875 5/1997 Ballester Rodes ci at............424/464
5,753,265 5/1998 Bergsirand ci at.....................424/474

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 005 129 10/1979 European Pat. Off..
0 130 729 A2 1/1985 European Pat. Off..
0 146 370 6/1985 European Pat. Off..
0 150 586 8/1985 European Pat. Off..
0 173 664 A2 3/1986 European Pat. Off..
0244390 11/1987 European PAL Off..
0247 983 12/1987 European Pal. Off..
0 519 144 12/1992 European Pat. Off..
0519 365 Al 12/1992 European Pal. Off..
3415971 11/1984 Germany.
2082580 3/1982 United Kingdom.
2 141 429 12/1984 United Kingdom.
2 163 747 3/1986 United Kingdom.
WO 96/01624 1/1996 WIPO.

Primary ExaminerJames M. Spear
Attorney, Agent, or FirmPennie & Edmonds LLP

[57] ABSTRACT

The present invention relates to a composition, particularly adapted to oral administration, substantially free of alkaline-reacting compounds. The composition comprises (a) a core containing an acid-labile benzimidazole active principle, where the core comprises a plurality of nuclei and the active principle mixed together and then compressed together, and where the active principle is not in the form of an alkaline salt; (b) an intermediate layer; and (c) an enteric layer; provided that omeprazole is not the benzimidazole active principle. A process for preparing the composition is also
disclosed.

20 Claims, 7 Drawing Sheets

250
259
268
277
85
a
4

Z3-3

6,159,499
11
EXAMPLE 4

Preparation of a pharmaceutical composition of omeprazole intended for oral administration

A pharmaceutical composition according to the present invention in the form of microtablets contained in a gelatin capsule having the following composition expressed in mg, was prepared

per per capsule
microtablet (a 17 tablets)

I Composition of the core:

Omeprazote 1.176 20.0
Hydroxypropylmethylcellulose 0.588 10.0
Lactose 6.824 116.0
sodium Iaurylsulfatc 0.029 0.500
sodium stearylfumarate 0.103 1.75
Crospovidone 1.603 27.25
Water 6.470 110.0
2- Composition of the intermediate layer

We 0.294 5.00
Titanium dioxide 0.118 2.00
Hydroxypropylmethylceltulose 0.588 10.0
Water 4.000 68.0
3- Composition of the enteric layer

Copolymer of methactylic acid, 1.059 18.0
type C
Thethyl citrate 0.159 2.70
Talc 0.212 3.60
Water 4.411 75.0

The pharmaceutical composition was prepared using the method of example 1 except that, during the preparation of the core the sodium laurylsulfate was dissolved in water at the same time as the hydroxymethylpropylcellulose after which the omeprazole was put in suspension in thissolution. The stability ofthe omeprazole microtablets obtained was evaluated by the method described in example 1. The results obtained confirm those obtained for the composition of example 1.

EXAMPLE 5

Preparation of a pharmaceutical composition of omeprazole intended for oral administration

A pharmaceutical composition according to the present invention in the form of microtablets contained in a gelatin capsule having the following composition expressed in mg, was prepared

per per capsule
microtablet (a 17 tablets)

1 - Composition of the core:

Omeprizole 1.176 20.0
Hydroxypropylmethylcdllulose 0.588 10.0
Lactose 6.824 116.0
Polysorbate 80 0.029 0.500
Sodium stcaiylfumaratc 0.103 1.75
Crozpoviclonc 1.603 27.25
Water 6.470 110.0

2- Composition of the intermediate layer

Talc 0.294 5.00
Titanium dioxide 0.118 2.00
Hydroxypropylmethylcellulose 0.588 10.0
Water 4.000 68.0

12

-continued

per per capsule
- -- microtablet (a 17 tablets)

3- Composition of the entciic layer

Metbacrylic acid copolymer, 1.059 18.0
type C
methyl citrate 0.159 2.70
10 Talc 0.212 3.60
Water 4.411 75.0

The pharmaceutical composition was prepared using the method described in example 1, except for the fact that 15 during preparation of the core, Polysorbate 80 was dissolved in water at the same time as the hydroxyinethylpropylcel-lulose after which the omeprazole was put in suspension in this solution.

The stability ofthe omeprazole microtablets (measured as 20 in example 1) confirmed the results obtained for the com-

position according to example 1.

EXAMPLES 6 to 8

Preparation of pharmaceutical compositions of pantoprazole 25 for oral administration.
The pharmaceutical compositions according to the inven-tion in the form of individual tablets containing 40 mg of pantoprazole active principle having the following compo-sition expressed in mg/tablet were prepared.
30

EL EL EL
No.6 No.7 No.8

I - Composition of the core:

Pantop 40.00 40.00 40.00
Hydroxypropylmethylcellulose 20.00 20.00 20.00
Lactose 120.00 120.00 120.00

I Polysorbate 80 1.00
40 Sodium laurylaulfate 1.00
Sodium stesrylfumarate 1.00 1.00 1.00
Crospovidone 20.00 20.00 20.00
iater 250.0 250.0 2500
2- Composition of the intermediate layer

lIe 25 2.5 2.5

45 itanium dioxide 1.0 1.0 1.0
Tydroxypropylmethylcellulose 5.0 5.0 5.0
raLet 35.0 35.0 35.0
3 Composition of the enteric layer

tetbacrylic acid copolymer, 10.00 10.00 10.00
50 Ltypec
13 1.5 1.5
2.0 2.0 2.0
40.0 40.0 40.0

55 The pharmaceutical composition was prepared using the method described in example 1, except that firstly, during preparation of the core of the compositions ofexamples- 7 and 8, Polysorbate 80 and, respectively, sodium lauryl sulfate werc dissolved in the water at the same time as the

60 hydroxymethylpropylcellulose after which the pantoprazole was put into the suspension in the solution and, secondly, the final composition was obtained in the form of tablets, and not microtablets contained in a capsule.
The stability of the pantoprazole tablets obtained was 65 evaluated by the method described in example 1. The results obtained confirm those obtained for the composition accord-ing to example 1.

tl’M

6,159,499-
15

per per capsule
microtablet (x 17 tablets)

1 Composition of the core:

Omeprnzole 1.176 20.0
Itydroxpropylmcthylccilulose 0.588 10.0
Lactose 6.823 116.0
Polyplasdone XL 1.603 27.25 10
Talc (micronized) 0.103 1.75
Water 6.471 110.0
2- Composition of the intermediate layer

Talc (micronized) 0.176 3.00
Titanium dioxide 0.118 2.00
Ilydroxypropylmethylcellulose 0.588 10.0
Silicon dioxide 0.088 1.50
Water 5.588 95.00
3- Composition of the enteric layer

Eudregit L 30D 55 (solid) 1.059 18.0
methyl citrate 0.159 2.70
Talc (micronized) 0.212 3.60
Water 4.412 75.0

16

EXAMPLE 18-20

Preparation of pharmaceutical composition of lansoprazole for oral administration.

Pharmaceutical compositions according to the present invention, in the form otth1ets onlained in a gelatin capsule, having the follwing o composition expressed in mg/capsule were prepared.

Ex F.M. Ox.
No. 18 No. 19 No. 20

- Composition of the core:

15 lanzoprizole 30.00 30.00 30.00
Hydroxypropylmethylcellulose 15.00 15.00 15.00
Lactose 120.00 120.00 120.00
Potyeortale 80 0.75
Sodium laurylsulfate 0.75
Talc (micronized) 1.25 1.25 1.25

Crospovidone 20.00 20.00 20.00 20 Water 200.0 200.0 200.0
2- Composition of the intermediate layer

Talc 5.0 5.0
Titanium dioxide 2.0 2.0

The pharmaceutical composition was prepared using the lpjlmethylceliulose 10.0 10.0
process descri1ed for the examples above. 25 Water 68.0 68.0
The stability of the microtablets of omeprazole (measures 3 Composition of the enteric layer

like in example 1) confirm the results obtained for the Methacrylic acid copolymer, composition according to example 1..,pe C

EXAMPLES 15-17 methyl citrate

30 Talc Preparation of pharmaceutical composition of lansoprazole Water

for oral administration.
Pharmaceutical compositions according to the present

5.0
2.0
10.0
68.0

18.0 10.0 10.0

2.7 2.7 2.7
3.6 3.6 3.6
75.0 75.0 75.0

invention, in the form of microtablets contained in a gelatin The pharmaceutical composition was prepared by the
capsule, having the following composition expressed in method described in examples 9 to 11, except that, during
mg/capsule were prepared. 35preparation of the core, micronized talc was employed

EL EL EL
No. 15 No. 16 No. 17

Composition of the core:

lanzoprazole 30.00 30.00
Hydroxypropytmcthylcelluloae 15.00 15.00
Lactose 120.00 120.00

Polysorbatc 80 0.75
Sodium laurylsulfate
Glyceryl behanate 1.25 1.25
Crospovidone 20.00 20.00
Water 200.0 200.0
2- Composition of the intermediate layer

Talc 5.0 5.0
Titanium dioxide 2.0 2.0
ElydroxypropylmethylceUulosc 10.0 10.0
Water 68.0 68.0
3- Composition of the enicric layer

Methacrylie acid copolymer, 18.0 10.0
type C
Triethyl citrate 2.7 2.7
Talc 3.6 3.6
Water 75.0 75.0

instead of sodium steaiyl fumarate.

The stability of the microtablets of lansoprazole
(measures like in example 1) confirm the results obtained for

40 the composition according to example 1.

EXAMPLES 21-23

30.00 Preparation of pharmaceutical compositions of pantoprazole
15.00 for oral administration.
12000

45 The pharmaceutical compositions according to the inven-
0.75 tion in the form of individual tablets containing 40 mg of
1.25 pantoprazole active principle having the following compo-

20.00 sition expressed in mg/tablet were prepared. 200.0

The pharmaceutical composition was prepared method described in examples 9 to 11, except that, preparation of the core, glyceryl behenate was en instead of sodium stearyl fumarate.
The stability of the microtablets of lansoj (measures like in example 1) confirm the results obtai the composition according to example 1.

5.0
2.0
10.0
68.0

10.0

2.7
3.6
75.0

50

EL
No. 21

EL
No. 22

Ox.
No. 23

1 Composition of the core:

55

Pantopiazole 40.00 40.00 40.00
Hydroxypropytmethylcellulose 20.00 20.00 20.00
Lactose 120.00 120.00 120.00
Polysorbate 80 1.00
sodium laurylsuifile 1.00

60 olyceryl behenste 1.00 1.00 1.00

Crospovidone 20.00 20.00 20.00
Water 250.0 250.0 250.0
2- Composition of the intermediate layer

Talc 2.5 2.5 2.5
Titanium dioxide 1.0 1.0 1.0

65 Hydxoxypropylmethylcellulosc 5.0 5.0 5.0
Water 35.0 35.0 35.0

V V

V VV V VV VVVV.
V VV

VIA

VV
V

- - : - ’

VV
VVVV .

V

V

V

Vt, V

C

V4VV.V.V

j

V.-

V
14 V;
VVVV V
V

- V

V - -

V

 I- VVViVV V.

V) (

- V. -

I VIVV

 j_

VV

I

V.

VVI-VV
V-V

4

V.’

- - 4

V. ’V

V

4 V.

4 I

1,35

6,159,499
17

-continued

EL EL. EL
No. 21 No. 22 No. 23

3- Composition of the enteric layer

Methacaylic acid copolymer, 10.00 10.00 10.00
type C
Triethylciuste 1.5 1.5 1.5
ThIc 2.0 2.0 2.0

Water 40.0 40.0 40.0

The pharmaceutical composition was prepared by the method described in examples 6 to 8, except that, during preparation of the core, glyceryl bebenale was employed instead of sodium steaiyl fumarate.
The stability of the microtablets of pantoprazole (measured like in example 1) confirms the results obtained for the composition according to example 1. EXAMPLES 24-26

Preparation of pharmaceutical compositions of pantoprazole for oral administration.

The pharmaceutical compositions according to the inven-tion in the form of individual tablets containing 40 mg of pantoprazole active principle having the following compo-sition expressed in mg/tablet were prepared.

Ex EL Es.
No. 24 No. 25 No. 26

I - Composition of the osrc

Pantoprazolc 40.00 40.00 40.00
Uydroxypropylmethylcdllulose 20.00 20.00 20.00
Lactose 120.00 120.00 120.00

Polysorbate 80 1.00
Sodium laurylsulfate 1.00
Thic (micronize 1.00 1.00 1.00
Crospovidone 20.00 20.00 20.00
Water 250.0 250.0 250.0

2- Composition of the intermediate layer

Thic 23 2.5 23
Titanium dioxide 1.0 1.0 1.0

Hydroxypropylmethylcellulose 5.0 5.0 5.0
Water 35.0 35.0 35.0

3- Composition of the enteric layer

Methacrytic acid copolymer, 10.00 10.00 10.00
type C
fliethyl citrate 13 13 15
Thc 2.0 2.0 2.0
Water 40.0 40.0 40.0

The pharmaceutical composition was prepared by the method described in examples 6 to 8, except that, during preparation of the core, micronized talc was employed instead of sodium steaiyl fumarate.
The stability of the microtablets of pantoprazole (measured like in example 1) confirms the results obtained for the composition according to example 1. COMPARATIVE EXAMPLE

The instant micro-tablet of example 1 am recompressed in a microcrystalline cellulose matrix using the general proce-dure described in the examples of W096/01624. The result-ing tablets show cracks on their surfaces, evidencing that recompression ofthe microtablets ofthe invention according to the procedure described in the W096/01624 patent is not successful in producing suitable tablets.

18

Further, said final tablets have been tested as to their dissolution in a 0.1N HQ solution, according to the general procedure described in W096/01624. Results show that after 2 horns, the dissolution is about 55%, evidencing that said final tablets cannot withstand acidic conditions.

It is clear that the particular pharmaceutical excipients described in the compositions of examples 1 to 26 can be replaced by other pharmaceutical excipients having the same

function and which are conventionally employed in the 10 pharmaceutical formulation field, provided that they are
chemically compatible with the active principle.
All such alternative embodiments are covered by the scope ofthe invention to the extent where the stability ofthe resulting pharmaceutical composition is not substantially affected.

The teaching ofthe invention extends in fact to any of the acid-labile active principles mentioned in the introductory part of this specification, and notably those of the preferred

embodiments and from the examples from the prior art. The 20 mixing (e.g. coating, pure mixing or granulating) step ofthe
process according to the invention can be carried out using any known technique conventionally used for this purpose. Examples which can be mentioned are coating by

immersion, dry coating, dry mixing, spray coating, spray 25 mixing, etc.
Finally, it should be noted that additional layers or sub-layers can be added, for the purposes of adding flavor and/or color, and/or improving acceptability of the medicament
30 and/or allowing it to be marked.
What is claimed is:

1. A composition substantially free of alkaline-reacting compounds comprising
(a) a core containing an acid-labile benzimidazole active
35 principle, wherein said core comprises a plurality of nuclei and said active principle mixed together and then compressed together, and wherein said active principle
is not in the form of an alkaline salt;
(b) an intermediate layer surrounding the core; and
40 (c) an enteric layer surrounding the intermediate layer;
with the proviso that omeprazole is not the benzimi-dazole active principle.
2. The composition according to claim 1, in which said nuclei and said active principle are granulated together and
45 then compressed together.
3. The composition according to claim 1, in which said nuclei have a particle size, in the absence of the active principle, of from 80 jim to 500 jim.
4. The composition according to claim 3, in which said
so nuclei have a particle size, in the absence of the active
principle, of from 150.um to 300 sum.
S. The composition according to claim 1, which further comprises at least one pharmaceutical excipient present with said nuclei and said active principle.
55 6. The composition according to claim 1, in which at least
one lubricant selected from the group consisting of sodium stearylfumarate, magnesium stearate, glyceryl behenate and talc is additionally present with said nuclei and said active principle.
ee 7. The composition according to claim 1, in which the
intermediate layer contains silicon dioxide.
8. The composition according to claim 1, in which the acid-labile benzimidazole active principle is selected from the group consisting of pantoprazole, lansoprazote, lemino-
65 prazole and pariprazole.
9. The composition according to claim 1, in which the acid-labile benzimidazole active principle is pantoprazole.

SS-11-f-

07 A A

Al

"4

VIC

:-

4 4 "4-

4-

- J rw ’ rton. ’ 4

4

’4 4
4 c

4

4

#44 L

4

- - 4’-

’4

 4, 4 ’4 4

44- 4’
’ 4---

too 4-

- ç

-,’--. -*_--’._,’____’__’_ 4_I

4-

4- 4-

6,159,499

GB-2 141429, EP-0 146 370, GB-2 082 580, EP-A-0 173 664, EP-A-0 080 602,30 EP-0127 763, EP-0 134 400, EP-0
130 729, EP-0 150 586, DE-34 15971, GB-2 082 580, SE-A-8504048-3 and U.S. Pat. No. 4,182,766. In this invention, are described preferably the compounds stated as
being preferred in those documents and in particular omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, leminoprazole and pariprazole; the alkaline salt form of the active principles cited above being excluded. Derivatives, such as salts (hydrates, etc.), esters and the like (including pro-drugs), are also contemplated, inasmuch as they are not of alkaline
nature.

Mixtures of active principles are also envisaged, for example those comprising a benzimidazole in association with another active principle, or those containing two ben-zimidazoles.

Here, the expression "exempt of alkaline-reacting com-pound" should be taken to mean a composition that sub-stantially does not contain any alkaline-reacting compound, in other words a composition in which the amount of alkaline-reacting compound is not sufficient to set up an alkaline micro-environment around the active principle when it is in contact with an acid or neutral aqueous medium, for example a micro-environment having a pH above 7.

According to this invention the core consists of a set of nuclei based on pharmaceutical-inert excipients with which the acid-labile active principle has been mixed, i.e. purely mixed, deposited, coated, aggregated, and then having been compressed together.
The expression "nuclei and active ingredient mixed together and then compressed together" covers various embodiments.

to one embodiment, the process used for the

art

In fact, on a macroscopic scale, the core may be consid-ered as a core having dispersed therein the active ingredient. Here, the expression "a pharmaceutically-acceptable inert excipient" should be taken to mean a compound that does
5 not lead to a chemical reaction under operating conditions
employed that can lead to breakdown ofthe active principle. The nuclei can be any substance that is pharmaceutically inert vis-a-vis the active principle and can be crystalline or

amorphous. These nuclei may, in general, be composed of a 10 sugar, such as lactose, saccharose, corn starch etc. or any one

of the mixtures thereof. The active principle which is optionally mixed with pharmaceutical excipients, is applied to the nuclei using any conventional coating technique

employed, for example, in a suitable coating tank or in a 15 fluidized bed device such as a granulator, with the use of
suitable aqueous and/or organic solvents, or using a dry process. Coating is preferably carried out in a fluidized bed granulator. Typically Polysorbate 80 or sodium lauryl sulfate mixed with the active principle are added. Preferably, a 20 lubricant, and notably sodium stearylfumarate or magne-sium stearate or glyceryl behenate (Ompritol 888 ATO) or (micronized) talc are added after the active principle has been deposited on the inert nuclei.

25 Any conventional excipients used in the pharmaceutical and chemical field that are compatible with the active principle may be used, such as binders, fillers, plastifiers, surfactants, pigments, disintegrating agents, lubricants, wet-ting agents, etc., excepting alkaline-reacting compounds.

30 The following can be cited as examples of excipients suitable for use in the present invention: polysorbate 80
(Twe enfi8 0), sodium 1 a u r y I sulfate,
hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose,
talc, microcrystalline cellulose, colloidal silica, polyvinyl-
pyrrolidone, sodium stearylfumarate, magnesium stearate,
titanium dioxide, etc.

proc ma h6*vet sists of at least one sub-layer. It corresponds to one orseveral aware of that technique. Elements of interest regarding said The intermediate layer, according to the invention con-

Schaefer & Worts, inert water-soluble layers or layers which rapidly disinte-
51-60. According to said nulationçchnique grate in an aqueous medium, containing non-acid inert
e.g. 1aiise are fluidized together with the inlet air, and a I pharmaceutical excipients. This layer comprises at least one polymer conventionally used in applications where a film is
fluidized bed. Granules are then formed of nuclei and active I provided by coating such as: sugars, polyethyleneglycol,
ingreditjjd anules Amore shówn in polyvinylpyrolidone, poly(vinyl alcohol),
hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose,
holds together hydroxypropylmethylcellulose, etc. The intermediate layer
betºThiiclei and/or between benzimidazole particles. - can additionally contain any one of the conventional phar-

Saidiiu1es, wh clic coniidiredis intermediates, are’

50

maceutical excipients cited in the section relating to the core,

Alternative embodiments may be used, e.g. where the

or a mixture thereof and notably silicon dioxide. This then cmnissed together. silicon dioxide is present in an amount which can vary
active ingredient is present onto the nuclei, which are then between 2 and 45% by weight based on the dry weight ofthe
compressed together, or where the active ingredient and/or intermediate layer, preferably 5 to 18% by weight, for
the nuclei are (partially) subject to agglomeration, and then example about 901b.
agglomerated nuclei and/or agglomerated active ingredient
and nuclei with active ingredient onto same are compressed 55
together.
Another process that may be used for the manufacture is
the tank coating technique, where the nuclei are introduced
into a solution of the active ingredient, and the resulting slurry is compressed, optionally after a preliminary drying 60 step.

Another way to express the technique for manufacturing the nuclei+active ingredient is to call it "coating technique", since a lot of possible embodimentslead to products that can be qualified as coated products". Thus, in the instant 65 description, the term "coating step" may be used in lieu of the term "mixing step".

This intermediate layer is applied to the core using any coating technique conventionally employed in a suitable coating tank or in a fluidized bed device, with the use of suitable aqueous and/or organic solvents, or by using latex suspensions of said excipients.
The enteric layer according to this invention corresponds to a layer that is entero-soluble and gastro-resistant. It is applied to the intermediate layer by conventional coating techniques such as coating in a tank or a fluidized bed employing polymer solutions in water or in suitable organic solvents or using latex suspensions of these polymers. As a polymer, use can be made of: cellulose acetyl phthalate, hydroxypropyl-methylcellulose phthalate, polyvinyl phtha-late acetate, methacrylic acid methyl esters/methacrylic acid

Pi.eporve6v Hic91-Qs.5

f

- - i- :r- -.-- ----- -i k --

’-

1 Von

QX

okay, movn

01 IN

Fww

-; --c-- :---: --
_ - - -, - -i---. -. .- -" -’--

- - , - -, -

: -m -- --’. ,---,--_---,’_---

140

r

- - - - ’ --’----

- ’ - ’

: -.

- ; ,---, ----:

6,159,499

copolymers, such as for example, compounds known under
the EudragitfiL12.5 or EudragitfiL100 (Rhm Pharma) trademarks, or similar compounds conventionally employed
for the preparation of enteric coatings, as well as mixtures thereof.

The enteric coating can also be applied using aqueous dispersions of polymers, for example Aquatericfi (FMC Corporation), EudragitfiL100-55 (Rahm Pharma), CE5142 coating (BASF). The enteric layer can also contain a pharmaceutically-acceptable plastifying agent such as, for example, ketanol, triacetine, citric acid esters such as those known under the Citroflexfi (Pfizer) trademarks, phthalic acid esters, dibutylsuccinate or any other similar plastifying agent. The amount of plastifying agent is in general opti-mized for each polymer and generally represent 1 to 30% of the polymer, for example from 5 to 20%. Supplementary agents such as talc, pigments, coloring agents, flavoring agents, as well as any other excipient that conventionally enters into the composition of enteric coatings can be employed.

The compositions according to the present invention generally comprise a core representing 40 to 90% by weight, preferably 60-70010 by weight based on the total weight of the composition, an intermediate layer representing 5 to 30% by weight, preferably 15 to 20% by weight, based on the total weight of the composition, and an enteric layer representing from 5 to 30010 by weight, preferably 15-20% by weight based on the total weight of the composition. The core generally includes the active principle and in an amount of from 2 to 50% preferably from 5 to 20010 by weight.

In one preferred embodiment, the composition according to the invention is provided in a tablet form (single, beakable, etc.).

In another prefered embodiment, the composition is in the form of micro-tablets enclosed inside a capsule, e.g. a gelatin capsule. For this, any gelatin capsule conventionally employed in the pharmaceutical formulation field can be used, such as the hard gelatin capsule known as Capsugel, available from Eli Lilly.

The compositions of this invention are particularly suit-able for oral administration of the active principles and are particularly suitable for treating gastro-intestinal sicknesses.

According to one particular embodiment, the composition according to this invention takes the form of a capsule containing 16 micro-tablets, having the following composition, expressed in mg/per capsule, starting from the core and moving outwards: lactose 50-500, active principle 10-40, hydroxypropylmethylcellulose 1-100, Polysorbate 80 or sodium lauql sulfate 0.0-5.0, sodium stearylfumarate or magnesium stearate 0.8-8.0, crospovidone 0-50; inter-mediate layer: talc 0-20, titanium dioxide 0-20, silicon dioxide 0-20, hydroxypropyhnethyldllulose 3-50; enteric layer: methacrylic acid copolymer, type C 5-50, triethyl citrate 0-15, talc 0-30.

The water needed to produce each component is present
in an amount of from 30 to 1000 as regards the core, 10-500 as regards of the intermediate layer and 0-1000 as regards the enteric layer. it is however also possible to use another medium, such as a medium containing water and another solvent, such as alcohol.

The invention will now be described in more detail on the 65 basis of the following examples which are only provided by way of illustrative example.

EXAMPLE 1

Preparation of a pharmaceutical composition of omeprazole intended for oral administration.
A pharmaceutical composition according to the present invention, in the form of micro-tablets contained in a gelatin

capsule having the following composition, expressed in mg, was prepared.

10
per
microlablel

per capsule
(a 16 tablets.)

1 Composition of core:

Omeprzole 1.250 20.00
15 HydrozypropylmetbylceUulose 0.625 10.00
Lactose 11.875 190.00
Sodium stearylfumarate 0.150 2.40
Crospovidone
Water7.500

0.750 12.00
120.00

2- Composition of intermediate layer
20
ThIc 0.375 6.00
Thanium dioxide 0.150 2.40

Rydroxypropylmethylcellulose 0.750 12.00
Water 5.000 80.00
3- Composition of the enteric layer

25 methacrylic acid copolymer, 1.375 22.00
type C
triethyl citrate 0.206 3.30
ThIc 0.275 4.40
Water 3.750 60.00

30

First, the core is prepared by dissolving hydroxypropyl-

methylcellulose in water followed by addition of the ome- prazole and homogenization ofthe resulting suspension. The
omeprazole suspension thus obtained is sprayed onto lactose 3s nuclei having a particle size of 250 15 urn, in a suitable fluidized bed granulator, such as a granulator sold by the companies Glatt, Aeromatic, etc. Any type of fluidized bed granulator conventionally used for this type of step can be employed with the present invention. After all the suspen-40 51011 has been sprayed, the nuclei are dried in a conventional manner, using, for example a fluidized bed, the temperature
of the product preferably remaining below 450 C. The sodium stearylfumarate and the crospovidone are than added to the dried nuclei, followed by mixing. After this, corn-45 pression of the mixture obtained is carried out to obtain microtablets of a diameter of about 2.5 mm (generally comprised between 2 and 4 mm); alternatively, compression of the mixture obtained is carried out to obtain tablets of conventional dimensions. The microtablets and the tablets contain suitable amounts of the active principle.
The intermediate layer which is prepared by dissolving
the hydroxypropylmethylcellulose in water followed by addition of talc and titanium dioxide followed up by homogenization, is deposited by spraying onto the microtab-55 lets. This operation can be carried out in any suitable coating device that allows a regular film to be obtained, for example a Glatt coater with a Wiixster type column.
The enteric layer, which is prepared by dissolving triethyl citrate in a portion of water, with addition to aqueous 60 dispersion of methacrylic acid copolymer of type C (Iixdr-agit L 30D-55), followed by agitation of the mixture obtained for 30 minutes and final addition of the talc suspension that was prepared in parallel by homogenizing talc in the portion of water remaining, is deposited by spraying on the tablet coated with the intermediate layer. In order to check the stability of the microtablets prepared according to the process described above, the microtablets

2

4

Alfn4 -
L 5,

 -8

NOWTv

5’

5 - - t,t3 t> (4I 4ii3t 3.

7tF

I -T
tr
u

3

j tifl-I sS8S3 8’

8-

- fl- - -

’ - - 5- - - , - - - -- -- --

- S

- S

5 - - - - - - : - -

- S
- 5-

-S

S -S-
S
:-

Reivindicaciones

Reivindicaciones I a 28: Se reivindican multiparticulados de pantoprazol que tienen liberaciOn reducida bajo condiciones gÆstricasy liberación rÆpida a pH neutro, en donde cada uno de los multiparticulados comprende:

a) Un nücleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiOmero del mismo, o una sal o hidrato y un tensioactivo o una combinaciOn de tensioactivos presentes en una relación en peso de pantoprazol: tensioactivo(s) de 10:1 a 5:3.
b) Un revestimiento de sello inicial, y
C) Un revestimiento entØrico sobre el revestimiento de sello inicial,

En donde los multiparticulados revestidos tienen un diÆmetroen el rango de 0.7 a
1.25mm.

En la clÆusula 26 se presenta de manera particular la composiciOn de los multiparticulados de pantoprazol:

Pantoprazol sódico sesquihidratado 45% (pIp)
Polisorbato 80 27% (pIp)

Crospovidona 5% (pIp) Hipromelosa 15% (pIp)
Carbonato de sodio 7% (pIp)

Reivindicación 29: Se reivindica una formulaciOn de pantoprazol para suministrarla a pacientes pediÆtricosque comprende una suspension de los

multiparticulados de pantoprazol.

Reivindicacion 30: Se reivindica una cÆpsula que comprende los multiparticulados de pantoprazol.

Reivindicaciôn 31: Se reivindica un envase de hoja metÆlicaque comprende los multiparticulados de pantoprazol.

Reivindicaciones 32 a 39: Se reivindica un mØtodo para producir una formulaciOn de multiparticulados de pantoprazol que comprende los pasos de:

a) Producir un nücleo esferoide que comprende un compuesto de pantoprazol y un tensioactivo o una combinación de tensioactivos presentes en una relaciOn en peso de pantoprazol a tensioactivo de 10:1 a 5:3 yio de 2% a
7% en peso de tensioactivo a nücleo, mediante extrusiOn y esferonizaciOn.
b) Aplicar un revestimiento de sello inicial at ncicleo esferoide.

C) Aplicar un revestimiento entØrico sobre el revestimiento de sello inicial, y d) Opcionalmente, aplicar un revestimiento de sello final al nücleo esferoide

con revestimiento entØrico.

En donde los multiparticulados revestidos tienen un diÆmetroen el rango de 0.7 a
1.25mm.

Sustento DescriDtivo

La solicitud corresponde a un multiparticulado de pantoprazol sOdico que evita la adhesividad a tubos nasogÆstricos y de gastroenterologla. Las partIculas

multiples de pantoprazol tienen un nücleo esferoide, un agente tensioactivo, y un desintegrante, un subrevestimiento que estÆ comprendido de hipromelosa y agua, un revestimiento entØrico en el subrevestimiento, y un revestimiento de sello final sabre el revestimiento entØrico que se compone de hipromelosa y agua.

Las formulaciones de multiples partIculas muestran un efecto sobre los hÆbitos alimenticios reducido y variabilidad reducida durante el vaciado gÆstrico,par Ia que proporcionan efectos similares entre diferentes indMduos que se sometan al tratamiento.

Una vez catalogada la invenciôn Østa se clasificó en Ia secciOn: A61 K I16 II
311 de la Clasificaciôn Intemacional de Patentes.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artIculo 30 D. 486)

De conformidad con el contenido de las reivindicaciones I a 39 de los folios 213 a 220 esta Dependencia se permite seæatarto siguiente:

El encabezado de la reivindicaciOn I incluye tØrminos que evocan el resultado

que se espera obtener con la formulaciOn de multiparticulado de pantoprazol, toda vez que con el diseæodel sistema de entrega farmacØutico se pretende disminuir la velocidad de liberaciOn del fÆrmacocuando se encuentra baja las

condiciones del pH gastrico y alcanzar una mayor aceleraciOn cuando la formulaciOn se encuentra sometida a pH neutro. Par lo anterior, se recomienda al seæor solicitanteetiminar del alcance de su invención las expresiones en comento, como quiera que con ellas se incluyen todas las altemativas presentes a futuras que consigan el resultado esperado con respecto a la IiberaciOn del agente activo.

Par otra parte, expresiones coma revestimiento de seflo inicial, no cuentan con el rigor tØcnico requerido para definir una primera capa de recubnmiento, par Ia que se recomienda definir las caracteristicas de los multiparticulados en los tØrminos comünmente utilizados para tal efecto en el idioma espaæol. La anterior, porque en virtud del contenido de las reivindicaciones publicadas en la solicitud intemacional W02005/032513 resulta evidente que la traducción del segundo componente de la formulaciOn no es rigurosa, por to que se modifica el significado tØcnico de las caracteristicas intrinsecas de Ia formulaciOn.

Con relaciOn al contenido de la reivindicaciOn 31 es preciso seæalarque un envase corresponde a una forma de presentación comercial, par lo que sus

caracteristicas esenciales no forman parte del concepto inventivo que agrupa al multiparticulado de pantoprazol y a sus diferentes sistemas de entrega

farmaceutico, coma es el caso de las formulaciones tipa suspensiOn y cÆpsula.Adicionalmente, los elementos que definen la composiciOn de la hoja metÆlicano son los mismos que definen los multiparticulados de pantoprazol,

por lo que esta forma de presentación comercial debe ser eliminada del contenido de las reivindicaciones.

En virtud del artFculo 30 de la Decision 486 es precisa requerir al salicitante en los tØrminos del presente examen tØcnico para que defina de manera clara la materia

objeto de reivindicación, teniendo en cuenta [as observaciones seæaladasen el aparte inmediatamente anterior.

4. Determinación del Estado de la TØcnica

Considerando que Pa fecha de presentaciOn de la primera solicitud de patente de Pa cual se reivindica prioridad es: 01/10/2003, se procediO a efectuar la büsqueda de documentos relacionados en el estado de la tØcnica con fecha de publicaciOn anterior a Østa.

No Documento Titulo Fecha de

PublicaciOn

"Multiple unit pharmaceutical
Dl W096101624 preparation containing proton 25/01/1996
pump inhibitor"
"Composition containing and acid
D2 US6159499 labile benzimidazole an process 12/12/2000
for its preparation" ________

Anterioridades Dl y D2 en los folios 222 a 239

S. Anªlisis de patentabilidad (articulo 14 D. 486)

5.1 Novedad (artfculol6 D. 486)

La novedad del objeto se evaluó mediante anÆlisis de identidadentre los elementos caracteristicos de la formulación de pantoprazol y las anticipaciones mÆs cercanasa la invenciOn reveladas en los documentos del estado del arte.

. Se reivindica:

Multiparticulados de pantoprazol que tienen liberaciOn reducida bajo condiciones gÆstricas y liberaciOn rÆpida a pH neutro, en donde cada uno de los multiparticulados comprende:

a) Un nücleo esferoide que comprende pantoprazol o un enantiómero del mismo, o una sal o hidrato y un tensioactivo o una combinaciOn de tensloactivos presentes en una relaciOn en peso de pantoprazol: tensioactivo(s) de 10:1 a 5:3.
b) Un revestimiento de sello inicial, y
c) Un revestimiento entØrico sobre el revestimiento de sello inicial,

En donde los multiparticulados revestidos tienen un diÆmetroen el rango de 0.7 a 1.25mm.

En la clÆusula 26 se presenta de manera particular la composiciôn de los multiparticulados de pantoprazol:

Pantoprazol sOdico sesquihidratado 45% (pIp)
Polisorbato 80 27% (p/p)
Crospovidona 5% (pIp)

iA

Hipromelosa 15% (pIp)
Carbonato de sodio 7% (pIp)

El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad Dl:

La publicación Dl revela una preparaciOn farmacØutica de un multiparticulado constituido por nücteos de un inhibidor de la ATPasa HK4, presentes en la forma de partIculas, grÆnulos opellets. La sustancia activa puede ser mezclada con otros componentes como aglutinantes, surlactantes, agentes de relleno, desintegrantes, aditivos alcalinos, entre otros. Ej: HPMC, HPC, CMCNa, PVP, Launisulfato de sodio.

Los nücleos presentan una capa de recubrimiento insoluble en agua que comprende Oxidos, celulosas polimeros orgÆnicos, ademÆs presentan una capa de recubrimiento entØrico constituido por una capa inicial que separa la capa de recubrimiento insoluble de la capa de recubrimiento entØrico y que puede contener azicar, polietilenglicol, PVP, polivinil-alcohol, polivinilacetato, HPC, metil-celulosa, etil-celulosa, HPMC, CMCNa. Esta capa intermedia funciona como una barrera de difusiOn o buffer que actüa de acuerdo con el pH de la zona donde se pretende la liberaciOn del activo.

La capa final del recubrimiento entØrico corresponde a una solución o dispersion de un copoilmero de Æcidometacrulico, acetato ftalato de celulosa, HPMC ftalato, HPMC acetato-succinato, Polivinilacetato-ftalato, trimelitato acetato celulOsico, CMEC y gomas laca Shellac.

Los nücleos pueden ser fabricados por extrusion I esferonizaciOn o compresión.

Anterioridad D2:

La publicaciOn D2 revela una composiciOn adaptada para administraciOn oral que comprende:
a) Un nücleo que contiene un bencimidazol como ingrediente activo en la forma
de una sal

b) Una capa intermedia
C) Una capa de recubrimiento, entØrico

Los ejemplos ejemplos 6 a 8 seæalanpreparaciones farmacØuticas de pantoprazol para administraciOn oral que contienen los siguientes elementos caracterIsticos:

ComposiciOn del NUcleo

Pantoprazol 40,00mg
HPMC 20,00mg
Lactosa 120,00mg
Polisorbato 80 1,00mg
Esteani-fumarato de sodio 1,00mg
Crospovidona 20,00mg
Agua 250,00mg

Composiciôn de Ia capa intermedia

Talco 2,5mg
DiOxido titanio 1,0mg
HPMC 5,0mg
Agua 35,0mg

Composición de la Cubierta entØnca

Copolimero de Æcido metacrIlico 10,0mg
Trietil-acetato 1,5mg
Talco 20mg
Agua 40,0mg

Tabla 1. Comparaciôn entre los elementos tØcnicos reMndicados y los antecedentes Dl y D2.

Materia Reivindicadi Antecedente Dl (W096101624) Antecedente D2 (US$159499)
Multiparticulados do pantoprazol que Preparación farrnacØuca de un Composición adaptada para
comprende: multiparticulado que comprende: administración oral quo comprende:
Nücleo esferoide que comprende pantoprazol Nücleos de un inhibidor de Pa ATPasa a) Un nüc!eo que contiene un
un tensioact]vo o combinaclÆnde silos HK como Pantoprazol an Pa forma de bencimidazol como ingredients activo
particulas, grØnulos o pellets, en la forma de una sal
La sustancia activa puede ser mezclada
con otros componentes como
aglutinantes, surfactantes, agentes do
relleno, desuitegrantes, acfitivos
alcailnos, entre otros Ej: HPMC, HPC,
CMCNa, PVP, Launisulfato de sodlo
Una capa de recubrimiento Cape do recubrimiento insoluble en agua Una capa inteitnedia do
qua comprende óxidos, celulosas recubrimiento
polimeros orgÆnicos
Revestimiento entŁrico Recubrimiento entØjico constituido por Una cubierta entØrica
una capa intermedia do separación que
puede contener azücar, polietilengricol,
PVP, poiMnil-alcohol, poiMnilacetato,
HPC, metil-celulosa, etil-cetulosa, HPMC,
CMCNO una capa final del
recubrimiento entØrico corresponds a
una solución o dispersion de un
copolimero do Æcido metacrilico,acetato
ftatato do cetulosa, HPMC Mato.

Al comparar elemento por elemento de las composiciones reivindicadas con los antecedentes tØcnicos relacionadas en el estado del arte fue posible establecer que cada uno de ellos de manera independiente anticipa las caracteristicas de los microparticulados de pantoprazol que contienen nücleos esferoidales con una capa de recubrimiento y con cubierta entØrica.

Por otra parte, el mØtodo para la fabricaciOn de las composiciones seæalado enla clÆusula 32 que comprende la aplicaciOn de las tØcnicas de extrusiOn y esferonizaciOn tambiØn se encuentra anticipado en el documento Dl por lo que esta Superintendencia concluye que la materia objeto de estudio carece del requisito de Novedad contemplado en el articulo 16 de la Decision 486.

0

6. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as[:

N° Documento N° ReMndicaciones Requisito que Afecta Afectadas
Dl W096101624 1 a 39 Novedad

. Lq?j US6159499 I a 39 Novedad

En cumplimiento del articulo 45 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias contados a partir de la fecha de notificaciOn de la presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o Si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para Ia concesiOn, se denegarÆ la patente.

Notifiquese el presente oficio,qnforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capitulo quinto del titul91ppfmero de la Circular Unica No 10 de 2001.

ALIX CARMENA CESPEDES DE VERGEL

Jefe de DivisiOj4’ de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista, de fecha 8 1. 2001,

CONCEPTO TECNICO No. 2832 EXAMINADOR TECNICO I COdigo No. 202044 I