

04



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06 - 90486

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

SOLICITANTE: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

DIRECCIÓN: 980 GREAT WEST ROAD, BRENTFORD, MIDDLESEX TW8 9GS,
REINO UNIDO

AG1K 2/48.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 08 de septiembre de 2006

P2006/001170

06/170

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-090486- 00000-0000
Fec 2005-09-08 17.13 40 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYU
Eve 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 78

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

12/10/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Dirección: 980 Great West Road, Brentford,
Middlesex TW8 9GS, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.376.996Bta
TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

PCT (86)

5

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/008147

Fecha Marzo 11, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/089726

Fecha Septiembre 29, 2005

6

Título (54) FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/48

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 12, 2004

(31) Número de Solicitud

60/552.499

9

Comprobante de pago No. 06-68.383

Fecha Septiembre 6, 2006

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: 
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/008147**STEPHEN MARK McALLISTER****New Frontiers Science Park****Third Ave****Harlow Essex CM19 5AW****Nacionalidad: Británica****RONALD K. RABY Jr.****1250 South Collegeville Road****Collegeville, PA 19426****Estados Unidos de América****Nacionalidad: Estadounidense****WAYNE M. MATTHEWS****New Frontiers Science Park****Third Ave****Harlow Essex CM19 5AW****Nacionalidad: Británica****DANIEL N. MARGETSON****New Frontiers Science Park****Third Ave****Harlow Essex CM19 5AW****Nacionalidad: Británica****ADRIAN BROWN****New Frontiers Science Park****Third Ave****Harlow Essex CM19 5AW****Nacionalidad: Británica**

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-090486-00000-0000
Fec 2006-09-08 17:13:40 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 68,383
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198870	04/09/2006	3,448,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.**

PODER DE REPRESENTACION

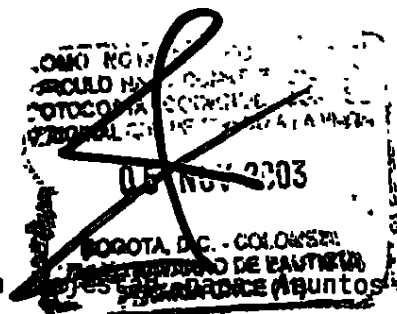
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham p.l.c. firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
 2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
 3. Quien ejerce funciones de Notario público
 4. Lleva el sello del Notario público
- CERTIFICADO**
5. En Londres
 6. El 14 agosto 2003
 7. Por el Secretario de Estado Principal de su
exteriores y de la Mancomunidad
 8. No. G229471
 9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
 10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

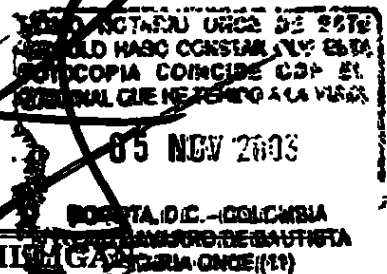
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**SMITHKLINE BEECHAM p.l.c.**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **2337959**, con domicilio social en **980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra;**

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/à Londres
Certified/Attesté
6 the/le 14 August 2003

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

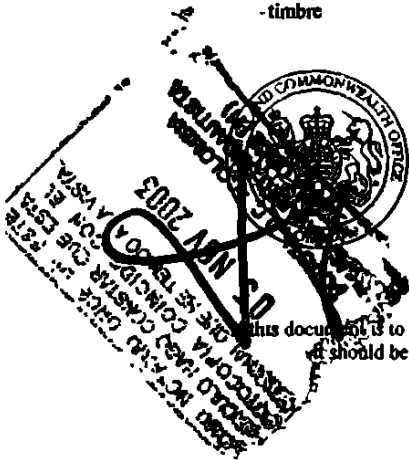
8. Number/sous No **G229471**

- 9 Stamp.
-timbre
10 Signature J. Garbrah



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

This document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax. +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

SmithKline Beecham p.l.c.

El suscrito,

domiciliado en

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

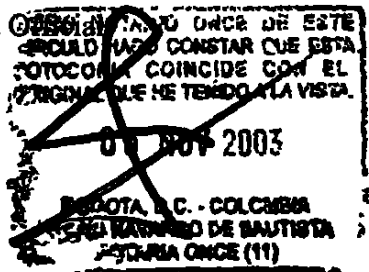
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

(43) International Publication Date
29 September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/089726 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/48

(21) International Application Number:
PCT/US2005/008147

(22) International Filing Date: 11 March 2005 (11 03 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/552,499 12 March 2004 (12 03 2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB], 980
Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, Adrian
[GB/GB], New Frontiers Science Park South, Third
Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB) MARGET-
SON, Daniel, N. [GB/GB], New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB)
MATTHEWS, Wayne, M. [GB/GB], New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19
5AW (GB) McALLISTER, Stephen, Mark [GB/GB],
New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Har-
low, Essex CM19 5AW (GB) RABY, Ronald, K., Jr.
[US/US], 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA
19426 (US)

(74) Agents: DINNER, Dara, L. et al, GlaxoSmithKline,
Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland
Road, PO Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939
(US)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW

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

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(57) Abstract: The present invention is directed to novel pharmaceutically acceptable polymeric compositions suitable for melt extrusion and injection molding of single or multi-component pharmaceutical dosage forms comprising a plurality of drug substance containing sub-units, being capsule compartments and/or solid sub-units comprising a solid matrix of a polymer which contains a drug substance, the sub-units being connected together in the assembled dosage form

WO 2005/089726 A1

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

5 *FIELD OF THE INVENTION*

This invention relates to the preparation of injection molded single or multi-component dosage forms using novel pharmaceutically acceptable polymeric blends.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Various types of pharmaceutical dosage forms are known for oral dosing. Pharmaceutical capsules are well known, generally being intended for oral dosing. Such capsules generally comprise an envelope wall of a pharmaceutically acceptable, e.g. orally ingestible, polymer material such as gelatin, although other materials for capsule walls, e.g. starch and cellulose based polymers are also known. Such capsules
15 generally have soft walls made by making a film on a capsule former, which is then allowed to dry. Rigid walled capsules made by injection molding are also known, see for example US Patents 4,576,284; US 4,591,475; US 4,655,840; US 4,738,724; US 4,738,817 and US 4,790,881 (all to Warner Lambert). These disclose specific constructions of capsules made of gelatin, starch and other polymers, and methods of
20 making them by injection molding of hydrophilic polymer – water mixtures. US Patent 4,576,284 specifically discloses such capsules provided with a cap which closes the capsule, and which is formed in situ on the filled capsule by molding. US Patent 4,738,724 discloses a wide range of rigid capsule shapes and parts.

Multi-compartment capsules, including those of the type where each
25 compartment has different drug release characteristics, or for example, contains a different drug substance or formulation are also known, for example in US 4,738,724 (Warner-Lambert); US 5,672,359 (University of Kentucky); US 5,443,461 (Alza Corp.); WO 95/16438 (Cortecs Ltd.); WO 90/12567 (Helminthology Inst.); DE-A- 3727894, and BE 900950 (Warner Lambert); FR 2524311, and NL 7610038 (Tapanhony NV); FR
30 1,454,013 (Pluriphar); US 3,228,789 (Glassman); and US 3,186,910 (Glassman) among others. US 4,738,817 discloses a multicompartment capsule with a similar construction to those of US 3,228,789 and US 3,186,910, made of a water-plasticized gelatin. US 4,738,817 ('817) Witter et al., US 4,790, 881 ('881), Wittwer et al., and EP 0 092 908, Wittwer, F., all discloses injection molded capsules prepared with gelatin and
35 other excipients. Wittwer et al. '817 and '881 also prepare capsules with other hydrophilic polymers, such as hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate (HPMCP), methylcellulose, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, cellulose acetate

phthalate (CAP) and with polyvinylpyrrolidone. Both US 4,790,881 and EP 0 091 908 propose other polymers having enteric properties suitable for use, including generally acrylates and methacrylates (Eudragits) although none are demonstrated and no specific details are provided.

5 Pharmaceutical dosage forms are also known which comprise a matrix of a solid polymer, in which a drug substance is dispersed, embedded or dissolved as a solid solution. Such matrixes may be formed by an injection molding process. This technology is discussed in Cuff G, and Raouf F, *Pharmaceutical Technology*, June (1998) pages 96-106. Some specific formulations for such dosage forms are disclosed in US
10 4,678,516; US 4,806,337; US 4,764,378; US 5,004,601; US 5,135,752; US 5,244,668; US 5,139,790; US 5,082,655; US 5,552,159; US 5,939,099; US 5,741,519; US 4,801,460; US 6,063,821; WO 99/27909; CA 2,227,272; CA 2,188,185; CA 2,211,671; CA 2,311,308; CA 2,298,659; CA 2,264,287; CA 2,253,695; CA 2,253,700; and CA 2,257,547 among others.

15 US Patent 5,705,189, is directed to a group of co-polymers of methacrylic acid, methyl methacrylate and methyl acrylate, for use as thermoplastic agents in the production of drugs coatings, and capsules. No information is presented on the quality of the capsule formation with respect to warping or other distortions produced by the injection molding process. Nor is shear rate data presented for the
20 viscosity/temperature figures of the emulsions presented therein.

 It would also be desirable to prepare a pharmaceutical dosage form in which a pharmaceutically acceptable polymeric blend is extruded by hot melt into a suitable dosage form, or is injection molded into suitable dosage forms, which may be multicompartmental, such as in a capsule. This pharmaceutical polymeric composition
25 as the dosage form may provide differing physio-chemical characteristics for each segment containing an active agent, such that a convenient dosage form can be optioned which may include a rapid dissolve, immediate, delayed, pulsatile, or modified release which can be produced by simply selecting the appropriate polymer(s) to be molded for each section.

30

SUMMARY OF THE INVENTION

 The present invention provides for novel pharmaceutical compositions, and their use in melt extrusion technologies, and in the making of injection molded capsule shells, linkers, spacers, multicomponent injection molded capsule shells, linkers or
35 spacers, multicomponent pharmaceutical dosage forms, and other aspects as defined in the claims and description of this application.

Another embodiment of the invention is to provide an alternative and improved pharmaceutical dosage form which provides, inter alia, greater flexibility in the dosage form adapted to a patient's specific administration requirement, using the novel formulations, or compositions, of pharmaceutically acceptable polymers and suitable excipients in said dosage forms.

Another embodiment of the invention is to provide a process of producing the multicomponent dosage forms comprising the novel pharmaceutically acceptable polymeric blends by injection molding. These multi-component dosage forms are suitable for containing a pharmaceutically acceptable active agent, or agents, for release thereby.

In accordance with the invention, a melt extrusion composition, and an injection molded capsule shell, and/or linker is provided for, with a composition, preferably including Eudragit RL 100 or Eudragit RS 100 or a combination thereof.

The capsule or linker, comprises a solid matrix, and preferably comprises Eudragit RL 100 present in an amount of about 10 to 80% w/w, and a hydroxypropyl cellulose derivative, or blend of hydroxypropyl celluloses, from about 30 to about 70% w/w.

The composition may optionally further comprises dissolution-modifying excipients present in an amount of about 0% w/w to about 30% w/w; a lubricant present in an amount up to about 30% w/w; a plasticizer present in an amount up to about 10% w/w, and a processing agent present in an amount up to about 10% w/w.

In an alternative embodiment, the pharmaceutical dosage form comprises a plurality of sub-units, each being a drug substance-containing capsule compartment. In this case, each compartment is physically separated from at least one adjacent compartment, preferably by a wall made of a pharmaceutically acceptable polymer material. In the case in which at least one of the sub-units is a drug substance-containing capsule compartment its wall thickness is in the range of about 0.1 – 0.8 mm. In another embodiment the wall thickness is in the range of about 0.3 – 0.8 mm.

The multi-component dosage form of the invention affords a high degree of versatility in that it can be composed of various combinations of different dosage forms having different release characteristics. For example, the sub-units can be a substantially immediate release sub-unit, a sustained release sub-unit, or a pulsed release sub-unit.

Other objects and advantages of the invention will be apparent from the following description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to novel compositions of a pharmaceutically acceptable polymer and excipients, which polymeric composition may be injection molded into one or more components which can optionally be utilized together, such as
5 in a stacked or multi-component dosage form. It is recognized that the polymeric blends may be injection molded into a single component that may also contain the active agent for oral administration.

The present invention also relates to the application of a pharmaceutically acceptable film coating over a component comprising the novel pharmaceutically
10 acceptable polymeric blends as described herein. The film coating may be a delayed release formulation, or a pH control formulation as are well known in the art. One suitable coating is Opradry, and/or Eudragit L30D-55. The enteric coatings, represented by application of L30D-55 for instance, may be applied using standard equipment such as a GMP Aerocoater column coater. The component weight gain is
15 nominally from about 3% to about 5% w/w.

The pharmaceutically acceptable polymeric blends herein are designed to provide consistent dissolution profiles.

A suitable multicomponent dosage form is disclosed in PCT/EP00/07295, filed July 27, 2000, published as WO 01/08666 on February 8, 2001, the contents of which
20 are incorporated by reference herein in its entirety.

The parts of the dosage form of this invention, e.g. a capsule compartment wall, a solid sub-unit, or a closure or linker, comprise a pharmaceutically acceptable polymeric blend (and adhesive material if adhesive welds are formed) which is generally regarded as safe, e.g. for oral ingestion and is capable of being formed into the required shape of a
25 capsule compartment wall, a solid sub-unit, or a closure or linker as described above. A preferred method of forming the polymer material into the desired shape is injection molding, which may be a hot or cold runner injection molding process. Suitable injection molding machines for such a process are known.

The pharmaceutical dosage form may comprises a plurality of capsule
30 compartments each bounded and physically separated from at least one adjacent compartment by a wall made of a pharmaceutically acceptable polymer material, such as described herein, adjacent compartments being connected together in the assembled dosage form, and being retained together by the connection at least prior to administration to a patient, one or more of the compartments containing a drug
35 substance. Suitably in the assembled dosage form of this first embodiment there are at least two, for example three, such capsule compartments. Three or more such compartments may be linearly disposed in the assembled dosage form, e.g. in an

arrangement comprising two end compartments at opposite ends of the line, and one or more intermediate compartments. Suitably there may be two such capsule compartments. Suitably one of such two capsule compartments may be made of a material which is a sustained release component, i.e. so that the capsule compartment wall dissolves, bursts or is otherwise breached to release its contents after a time delay, e.g. when the compartment has reached the intestine. Suitably the other of such two capsule compartments may be made of a material which is an immediate release component, i.e. so that the capsule compartment wall dissolves, bursts or is otherwise breached to release its contents immediately or effectively immediately, e.g. when the compartment is in the mouth or stomach.

One or more, e.g. all, of the capsule compartments may for example be substantially cylindrical, which term includes shapes which have a circular, oval or oblate circular cross section across the longitudinal axis, and shapes which have parallel or tapering e.g. with side walls which taper conically over at least part of their extent. Such substantially cylindrical capsule compartments may be provided with connectable parts at one or both of their longitudinally disposed ends so that the assembled dosage form may also be overall of a substantially cylindrical shape.

Suitably, methacrylic acid copolymers (such as Eudragit E®, Eudragit E100®, Eudragit® L and/or Eudragit® S), poly(meth)acrylate copolymers (such as Eudragit® 4135F, and 4155F), and ammonium methacrylate copolymers (such as Eudragit® RL and/or Eudragit® RS), are used for hot melt extrusion and injection molding. The group of poly(meth)acrylate copolymers, such as Eudragit® RS 100 or RL100 are an embodiment of this invention.

Acrylic and/or methacrylic acid-based polymers which are soluble in intestinal fluids and which can be formed into capsules are for example disclosed in US 5,705,189 (Roehm GmbH) the content of which is incorporated herein by reference in its entirety. These poly(meth)acrylate copolymers were extrudable and injection molded into capsule halves wherein the ratio of acrylic and/or methacrylic acid was generally 20% w/w or more of the copolymer (Examples 1-8). In these Examples, glycerol monostearate was added on a 1-6% wt base of the polymer as the sole mold-releasing agent. The Lehmann patent teaches that unblended polymers alone are not suitable for injection molding, but must be blended with a lubricant to produce a capsule shell therein.

In order to produce injection molded, non-distorted, unwarped capsule/sub-unit components for assembly into either single capsule or multicompartment dosage forms using Eudragit RS100 or RL 100, it has been determined that at least one lubricant and dissolution modifying agent are useful to obtain release from the injection molds.

14

The polymer Eudragit RL100 is described by the manufacturer, Rohm Pharma, as being a highly permeable pH independent polymer which granules are insoluble in water. Eudragit RS 100 is also described as being a pH independent polymeric granule with low permeability, and insoluble in water. In contrast, Eudragit 4135F/4155F
5 dissolves only above pH 7, e.g. in the colon, therefore suitable for use as a sustained or delayed release component, and the polymer Eudragit E100 dissolves in acid and is suitable for use as an immediate release component.

These and other pharmaceutically acceptable polymers are described in detail in the Handbook of Pharmaceutical excipients, published jointly by the American
10 Pharmaceutical association and the Pharmaceutical society of Britain.

The RL100 polymer is blended with additional excipients which include, but are not limited to, swelling agents, such as HPMC, HPC, etc.; surfactants, such as SDS or the Pluronic group of agents; pore-forming/chanelling agents, such as lactose or PEG; additional polymers for co-blending such as RS100; and additional buffering agents for
15 adjust of microclimate pH conditions.

In one embodiment of the invention is a co-blend of RL100 with the polymer HPC, such as that marketed by Aqualon, a division of Hercules Incorporated, as Klucel®. Klucel HPC is produced in various grades, determined by their intended use. Suitable Klucel polymers are Klucel EF, Klucel JH, Klucel LF, and Klucel GF. Klucel
20 E has a viscosity in the range of 150-700 (a 300-6—mPas for EF pharm /EXF Pharm), and a molecular weight of about 80,000; J has a viscosity of 150-400 and a molecular weight of about 140,000, L has a viscosity in the range of 75 –150, and a molecular weight of about 95,000; and G has a viscosity in the range of 75 –400, and a molecular weight of about 370,000.

25 Addition of these thermoplastic polymers to the blend provides for reduced sensitivity to welding conditions, improved tensile properties both pre and post hydration, and a more robust swelling of the polymer at pH of 1 to 6.

It is recognized that the formulations of co-blends still require additional excipients as herein described. One such excipient is a lubricant, such as stearyl
30 alcohol.

It has been determined that these coblended polymers produces shells which hydrate and swell considerably more than the non-blended polymeric composition under a number of conditions. This produces a formulation which has significant improvements in dissolution reproducibility; the release of the capsule shells is
35 influenced less by the weld settings; an enhanced hydration profile, which results in less structural integrity upon dissolution; and superior appearances, and tensile properties of the resulting shells.

K

The Eudragit RL100 co-blended components have further been found to be stable after prolonged storage conditions.

It is recognized that the polymeric compositions are first melted in a melt extrusion process, and may also contain additional additives or excipients to assist in melt flow, strength, brittleness, and other molding characteristics, these additional excipients include but are not limited to, plasticizers, absorption enhancers, additional surfactants, flavouring agents, dyes, etc. Therefore, another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition for melt extrusion comprising Eudragit RL100 or RS100 and a lubricant, such as stearyl alcohol.

While the compositions herein may be molded in varying wall-thickness, it is preferably that capsules or components have a wall-thickness of about 0.3 to about 0.8mm, suitably 0.5mm. However, dissolution performance will more appropriately tailor the wall thickness depending upon the release profiles desired. Increases in wall thickness may be necessary to reduce warping of the components, or modification of the additional excipients in addition to this may be necessary.

The polymer polymethacrylate, Eudragit RL100 or RS 100 is present in the formulation in an amount of about 10 to about 80% w/w. In another embodiment Eudragit RL100 or RS 100 is present in an amount of about 20 to about 50% w/w. In another embodiment Eudragit RL100 or RS 100 is present in an amount of about 20 to 40% w/w.

As noted, the polymeric material(s) may include other substances to modify their properties and to adapt them to various applications, including but not limited to surfactants, absorption enhancers, lubricants, plasticizers, dissolution modifying agents, processing aids, colouring agents, flavouring agents and sweetening agents. Incorporation of a surfactant into the formulation may be necessary or desired to lower the viscosity and surface tension of the formulation/blend, however, in higher amounts it may adversely effect the quality of the resulting dosage form. The surfactant selection may be guided by HLB values but is not necessarily a useful criterion. While HLB surfactants have been utilized herein, such as Tween® 80 (HLB=10), Pluronic F68 (HLB =28), and SDS (HLB>40), lower HLB value surfactants, such as Pluronic F92 and F127 may also be used. Pluronic, made by BASF, USA has a synonym of POLOXAMER. Pluronic F68 for instance has a molecular weight of 8,400. Pluronic F127 has a molecular weight of 12,600. Pluronics are polyoxypropylene-polyoxyethylene block copolymers.

A surfactant may also be called an oligomeric surface modifier and includes, but is not limited to: Pluronics® (block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, and are also referred to as polyoxypropylene-polyoxyethylene block

copolymers); lecithin, Aerosol OT® (sodium dioctyl sulfosuccinate), sodium lauryl sulfate, Polyoxyl 40® hydrogenated castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, i.e., the polysorbates such as Tween®, such as Tween 20, 60 & 80, the sorbitan fatty acid esters, i.e., sorbitan monolaurate, monooleate, monopalmitate, monostearate, etc. such as Span ® or Arlacel®, Emsorb®, Capmul®, or Sorbester®, Triton X-200, polyethylene glycol's, glyceryl monostearate, Vitamin E-TPGS® (d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate), sucrose fatty acid esters, such as sucrose stearate, sucrose oleate, sucrose palmitate, sucrose laurate, and sucrose acetate butyrate, etc.; and combinations and mixtures thereof.

Suitably, the formulation may optionally contain from about 0 to about 10% w/w surfactant(s). Suitable surfactants for use herein include, sodium lauryl sulfate, also referred to as sodium dodecyl sulfate (SDS) or a block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, or mixtures thereof. In one embodiment, suitable surfactants are Vitamin E-TPGS®, sodium lauryl sulfate, sucrose fatty acid esters, lecithin, and the Pluronic groups. In another embodiment, if SDS (Texapon K-12®) or a block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide is used in the formulation, they are present in an amount less than 2% by weight, suitably, less than 1% w/w.

The polymeric carriers or oligomeric surface modifiers, if appropriately chosen, may themselves act as absorption enhancers. Suitable absorption enhancers for use herein, include but are not limited to, chitosan, lecithin, lectins, sucrose fatty acid esters such as the ones derived from stearic acid, oleic acid, palmitic acid, lauric acid, and Vitamin E-TPGS, and combinations or mixtures thereof. Suitably, these absorption enhancers are present in a range of about 0 to about 20% w/w.

Plasticizers may be employed to assist in the melting characteristics of the composition. Exemplary of plasticizers that may be employed in this invention are triethyl citrate (TEC), triacetin, tributyl citrate, acetyl triethyl citrate (ATEC), acetyl tributyl citrate (ATBC), dibutyl phthalate, dibutyl sebacate (DBS), diethyl phthalate, vinyl pyrrolidone glycol triacetate, polyethylene glycol, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, propylene glycol, or castor oil; and combinations or mixtures thereof. The polymeric material will determine which plasticizer is suitable for use. Suitably, the plasticizer is present in an amount of about 0 to about 20% w/w. In one embodiment of the invention the plasticizers are present in an amount from about 0 about 5% w/w. One embodiment of the present invention is the ability to form an injection molded shell of a Eudragit RL 100 or RS 100 formulation without the addition of a plasticizer such as those noted above.

Dissolution modifying agents, or substances that assist in release modification, alter the erosion and/or swelling characteristics of the capsule shell/linker/component.

Many different classes of agents may be used, such as the known disintegrants represented by "Explotab" (sodium starch glycolate), "Kollidon-CL", (cross-linked PVP), Kollidon VA 64 (copovidone) commercially available from BASF, Starch 1500, swelling agents such as polyvinyl pyrrolidone (PVP, also known as POVIDONE, USP),
5 manufactured by ISP-Plasdone or BASF-Kollidon, primarily Grades with lower K values (K-15, K-25, but also K-30 to K-90), cellulosic derivatives such as hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), wicking agents such as low molecular weight solutes, e.g. mannitol, lactose, and starch; inorganic salts such as sodium chloride (typically at 5-10%).

10 Kollidon VA 64, or copovidone, is also known as copolyvidone, copovidonum, copovidone or copovidon, is ratio of two monomers, vinylpyrrolidone and vinyl acetate.

Another class of agents of dissolution modification agents for use herein are known as swellable solids, and include but are not limited to poly(ethylene)oxide, the
15 cellulosic derivatives, such as ethyl cellulose and cellulose acetate phthalate; hydroxypropylcellulose (HPC), such as the lower molecular weights, e.g., KLUCEL EF and LF grades, and mixtures of the lower molecular weights with higher molecular weight grades such as JF or GF; hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), and other hydroxyalkylcellulose derivatives. Suitably, the swellable solids used as dissolution
20 modifying excipients are in the range of about 10 % to about 70%w/w. In another embodiment the swelling agents is present in an amount from about 20 to about 65% w/w, suitably about 50% w/w.

Other suitable dissolution modifying excipients include, but are not limited to the class of non-reducing sugars, such as xylitol, or mannitol, present in the range of
25 about 2.5 to about 15% w/w. Also included herein are a class of water soluble fillers, such as lactose, lactitol, maltitol, sorbitol or alternatively organic acids such as malic acid, citric acid or succinic acid, suitably present in the range of about 5 to about 70% w/w. In another embodiment of the present invention the water soluble fillers may be present from an amount of about 5 to about 20% w/w

30 Another group of suitable dissolution modifying excipients are the agents generally referred to as disintegrants, such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium NF (Aci-Di-Sol ® produced by FMC), copovidone, and crospovidone (cross-linked polyvinyl pyrrolidone); and combinations or mixtures thereof. Suitably, the class of disintegrants are present in the range of about 10 to 40%, more preferably
35 about 20 to 30% w/w. It is recognized that the one or more classes of dissolution modifying excipients may be used alone, or in combination as mixtures with each other, resulting in a range from about 2.5 to about 70% w/w.

One such combination is hydroxypropylcellulose and lactose. Additional regents, generally classified as processing aids, include strengthening agents, such as talc. Suitably, the processing aids are present from about 0 to about 10% w/w. In another embodiment, the processing aids are present from about 0 to about 5% w/w.

5 Suitable mold processing lubricants or glidants for use herein, include but are not limited to, stearyl alcohol, stearic acid, glycerol monostearate (GMS), talc, magnesium stearate, silicon dioxide, amorphous silicic acid, and fumed silica; and combinations or mixtures thereof. The lubricant functions primarily as a flow promoter for the composition. One embodiment of the present invention is the use of stearyl
10 alcohol as a suitable lubricant. Suitably, a commercial grade of stearyl alcohol, such as Crodacol S95 (Croda Oleochemicals) is used herein. The lubricant materials should also be suitable for milling. The amount of lubricant present in the formulation is from about 0 to about 30% w/w. In another embodiment the lubricant is present from about 10 to about 25% w/w. In another embodiment, the lubricant is present from about 10 to
15 15% w/w.

Stearyl alcohol has been found to act as a mold processing lubricant but and causes no mold distortion, i.e. crumpling of the multidosage compartment shell when the hot soft shell is taken out of the mold. Another alternative material useable as a lubricant/flow promoter is lecithin (a natural product). Suitably, the lubricants for use
20 herein do not introduce any metal ion contamination.

One embodiment of the present invention is the combination of stearyl alcohol, at least one swellable solid, and the polymer Eudragit RL100. Optionally, the formulation may further comprise a surfactant, such as SDS at 2% w/w or less, or 1% or less. The swellable solid may be the polymer hydroxypropylcellulose or a blend of
25 hydroxypropylcellulose.

The final products of this invention, i.e. the capsules, and or components or sub-units may additionally include materials in the polymer materials of which they are made to enhance the ease with which they can be welded together. The sub-units may additionally be provided with constructional features and/or include materials in the
30 polymer materials of which they are made to enhance the ease with which they can be joined together, either by simple mechanical joints, or welded together. A suitable material for assisting such are opacifier materials such as carbon (e.g. 0.2-0.5%), iron oxides or titanium dioxide (e.g. 0.5-1.0%) which help the polymer to absorb laser energy. Such opacifier materials are generally regarded as safe.

35 For example each of a plurality of sub units, e.g. of the capsule compartments, solid sub-units, or combinations thereof may comprise the same or different polymer(s). For example each of a plurality of sub units, e.g. of capsule compartments,

A

solid sub-units, or combinations thereof may comprise the same or different drug substance. For example each sub-unit may contain the same drug substance but release the contents into the gastro-intestinal tract of the patient at a different rate, at different times after administration to the patient or at different places in the patient's gastro-intestinal system. Alternatively each sub-unit may contain a different drug substance, each of which may be released at the same or a different rate or time after administration or place in the patient's gastro-intestinal system.

For example two or more sub-units, e.g. two capsule compartments, may each contain different drug substances, and/or different drug substance formulations, and/or the same drug in different formulations, so that a combination of two or more drug substances or formulations may be administered to a patient.

The dosage form of this invention enables the assembly together of sub-units which differ in their drug content and/or drug content release characteristics to provide a dosage form tailored to specific administration requirements.

The dimensions and shape of each of the sub-units and hence of the overall assembled dosage form may be determined by the nature and quantity of the material to be contained therein and the intended mode of administration and intended recipients. For example a dosage form intended for oral administration may be of a shape and size similar to that of known capsules intended for oral administration.

The dosage form is particularly suitable for presentation as an oral dosage form containing one or more drug substances suitable for oral administration, and appears to be suitable for all types of such drug substance.

The drug substance(s) contained in any capsule compartment may be present in any suitable form, e.g. as a powder, granules, compact, microcapsules, gel, syrup or liquid provided that the capsule compartment wall material is sufficiently inert to the liquid content of the latter three forms. The contents of the compartments, e.g. drug substances, may be introduced into the compartments by standard methods such as those used conventionally for filling capsules, such as dosating pins or die filling.

The sub-units may differ from each other in their drug content release characteristics, and this may be achieved in various ways. For example one or more solid sub-units and/or capsule compartments may be substantially immediate release, i.e. releasing their drug contents substantially immediately upon ingestion or on reaching the stomach. This may for example be achieved by means of the matrix polymer or the capsule compartment wall dissolving, disintegrating or otherwise being breached to release the drug content substantially immediately. Generally, immediate-release sub-units are preferably provided by being capsule compartments.

20

For example one or more solid sub-units and/or capsule compartments may be sustained-release sub-units. Preferably these are solid sub-units, as a bulk matrix of polymer is likely to dissolve or disperse more slowly to release its drug content than a thin walled capsule.

5 For example one or more solid sub-units and/or capsule compartments may be pulsed-release sub-units for example releasing their drug content at a specific predetermined point in a patient's gastro-intestinal system. This may be achieved by the use of polymer materials which dissolve or disperse only at defined pH environments, such as the above mentioned Eudragit® polymers. For instance, E100 is
10 acid labile.

For example in the above-described capsule compartment-linker-capsule compartment dosage form one capsule compartment may be effectively immediate release and the other may be sustained, delayed or pulsed release. To achieve this for example one capsule compartment may be made of polymer materials which cause the
15 capsule compartment to release its drug content in the stomach or upper part of the digestive tract, and the linker (acting as a closure for the second compartment) and the second compartment itself may be made of materials e.g. the above described enteric polymers, which release their drug content only in the intestinal environment.

Determination of the time or location within the gastro-intestinal tract at which
20 a sub-unit releases its drug substance content may be achieved by for example the nature of the sub-unit material, e.g. a solid sub-unit matrix polymer or a capsule compartment wall material, or in the case of an end compartment which is closed by a closure, by the nature of the closure material. For example the wall of different, e.g. adjacent, compartments may be made of polymers which are different or which
25 otherwise differ in their dissolution or disintegration characteristics so as to endow different compartments with different drug release characteristics. Similarly for example the polymer matrix material of different, e.g. adjacent, solid sub-units may be made of polymers which are different or which otherwise differ in their dissolution or disintegration characteristics so as to endow different solid sub-units with different
30 drug release characteristics.

For example the matrix, wall or closure material may be a polymer which dissolves or disperses at stomach pH to release the drug substance in the stomach. Alternatively the wall material of different compartments may differ so that different compartments have different release characteristics.

35 For example a solid sub-unit or a capsule compartment may have respectively a matrix or a wall or a closure comprising an enteric polymer which dissolves or disperses at the pH of the small or large intestine to release the drug substance in the

intestine. Suitable such polymers have been described above, for example, with reference to US 5,705,189.

5 Additionally or alternatively the wall material may differ in thickness between compartments so that thicker walled compartments disrupt more slowly than thinner walled compartments.

10 Additionally or alternatively the compartment walls or the closure may have areas or points of weakness which preferentially dissolve and may thereby determine the time of onset and/or rate of release of the drug substance content. For example such points of weakness may comprise holes, e.g. small holes, e.g. laser-drilled holes in the compartment wall or the closure, these holes being closed and/or covered with a film of a polymer material that dissolves at a pre-determined point in the digestive tract, for example an enteric polymer material. For example such points of weakness may comprise thinned parts in a capsule compartment wall formed during the molding operation in which the capsule compartment is formed.

15 The sub-units may additionally or alternatively have surface or other constructional features that modify their drug release characteristics. For example solid sub-units may be provided with internal cavities or channels to create a large surface area. For example solid sub-units may be in the form of hollow cylinders, donuts, or toroids, which shapes are known to tend towards first-order dissolution or erosion in liquid media and correspondingly to tend toward first-order release of drug content
20 dispersed therein.

 "Pharmaceutically acceptable agents" includes, but is not limited to, drugs, proteins, peptides, nucleic acids, nutritional agents, as described herein. This term includes therapeutic active agents, bioactive agents, active agents, therapeutic agents,
25 therapeutic proteins, diagnostic agents, or drug(s) as defined herein, and follows the guidelines from the European Union Guide to Good Manufacturing Practice. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of a disease or to affect the structure and function of the body. The substance may also include a diagnostic agent,
30 such as an imaging agent and/or a radioactive labeled compound. Their use may be in a mammal, or may be in a human. The pharmacological activity may be prophylactic, or for treatment of a disease state. The agents herein include both small molecule therapeutics, as well as peptides and proteins. The pharmaceutical compositions described herein may optionally comprise one or more pharmaceutically acceptable
35 active agent, bioactive agent, active agent, therapeutic agent, therapeutic protein, diagnostic agent, or drug(s) or ingredients distributed within.

22

As used herein the term's "active agent", "drug moiety" or "drug" are all used interchangeably.

Water solubility of an active agent is defined by the United States Pharmacopieia. Therefore, active agents which meet the criteria of very soluble, freely
5 soluble, soluble and sparingly soluble as defined therein are encompassed this invention.

Suitable drug substances can be selected from a variety of known classes of drugs including, but not limited to, analgesics, anti-inflammatory agents, anthelmintics, anti-arrhythmic agents, antibiotics (including penicillin's), anticoagulants,
10 antidepressants, antidiabetic agents, antiepileptics, antihistamines, antihypertensive agents, antimuscarinic agents, antimycobactefial agents, antineoplastic agents, immunosuppressants, antithyroid agents, antiviral agents, anxiolytic sedatives (hypnotics and neuroleptics), astringents, beta-adrenoceptor blocking agents, blood products and substitutes, cardiac inotropic agents, corticosteroids, cough suppressants
15 (expectorants and mucolytics), diagnostic agents, diuretics, dopaminergics (antiparkinsonian agents), haemostatics, immunological agents, lipid regulating agents, muscle relaxants, parasympathomimetics, parathyroid calcitonin and biphosphonates, prostaglandins, radiopharmaceuticals, sex hormones (including steroids), anti-allergic agents, stimulants and anorexics, sympathomimetics, thyroid agents, PDE IV inhibitors,
20 NK3 inhibitors, CSBP/RK/p38 inhibitors, antipsychotics, vasodilators and xanthines.

Preferred drug substances include those intended for oral administration and intravenous administration. A description of these classes of drugs and a listing of species within each class can be found in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989, the disclosure of
25 which is hereby incorporated herein by reference in its entirety. The drug substances are commercially available and/or can be prepared by techniques known in the art.

The polymeric blends can be preferably selected from known pharmaceutical polymers. The physico-chemical characteristics of these polymers, as well as the thickness of the ultimate injection molded component, will dictate the design of the
30 dosage form, such as rapid dissolve, immediate release, delayed release, modified release such as sustained release, controlled release, or pulsatile release. etc.

The polymer blends are made by well-known methods for producing hot melt extrusions in which the selected ingredients are fed into a feed hopper of an extrusion machine. Suitable well known equipment is readily available for producing a hot melt
35 extrusion of the blends herein.

For production of an early release capsule or component in a multidosage capsule, (such as in a 2 hour window or less), the polymer Eudragit RL 100 (Röhm),



may be extruded into a thin walled component shell (such as those indicated herein), by blending with the excipients as noted herein. As will be seen by the experimental section, formulation with a lubricant, and hydroxypropylcellulose, or a coblend of HPC has now been shown to produce a stable, injection molded component which can be reliably reproduced and injected from the mold with reduced, or no warpage of the shell.

Experiments with Klucel HPC at various percentages, ranging from 30 to 70% have been formulated and tested for the variance in dissolution times. Formulations containing approx. 26% to 63 % Klucel's have been found to have similar dissolution times (<2hours) in both simulated gastric fluid and simulated intestinal fluids.

To ensure a consistent release, the pharmaceutical formulations include various hydrophilic excipients. Preferably, the hydrophilic excipient is one which does not melt at the extrusion temperature, e.g. the lactose, inorganic salts, HPC, HPMC, such as Pharmacoat 603 (an HPMC with a glass transition temperature 175°C). As noted, these swellable solids are available commercially in a number of grades by molecular weight, for examples 95K, or 80K grades of HPC. A change in the molecular weight of HPC, for instance, should retain the ability to hydrate the shell, but the hydration rate may be slower, i.e. the rate of expansion will be reduced. Hence, a longer dissolution time of the shell and release of the components therein may result. Experiments with Klucel® HPC at various percentages, have been formulated and tested for the variance in dissolution times. Formulations containing 40 to 70 % Klucel® have been found to have similar dissolution times.

Inclusion of a lubricant, such as stearyl alcohol enhances flow. It is also found that higher proportions of stearyl alcohol increase the flowability so as to enable molding of thinner walls. The formulation may optionally include surfactants, and disintegrating agents.

EXAMPLES

The invention will now be described by reference to the following examples, which are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention. All temperatures are given in degrees centigrade; all solvents are highest available purity unless otherwise indicated.

Example 1

Manufacture of multicomponent pharmaceutical dosage forms with pharmaceutically acceptable polymeric compositions as described herein.

Example 1 will describe a general process used to mold the various multicomponent

24

capsules and appropriate subunits. Additional pharmaceutical compositions are shown and described below.

Item number -	Material	% w/w
1	Ammonium methacrylate copolymer (Eudragit RL100)	25.0
2.	Hydroxypropyl Cellulose (Klucel GF)	50.0
3.	Lactose monohydrate	13.0
4.	Stearyl alcohol, milled	12.0
	Total	100.0

5 Using a suitable blender mix together:

Item 2. Hydroxypropyl Cellulose (Klucel GF)

Item 3. Lactose monohydrate

Item 4. Stearyl alcohol, milled

to form a homogeneous powder blend.

10 Set up a suitable co-rotating twin screw hot melt extruder with both a pellet feeder and a powder feeder together with strand cooling equipment and a pelletizer. Fit the selected mold in the injection molding machine. Example processing parameters are as follows:

15 Extruder:

Screw speed 150 rpm (range 100 – 500 rpm)

Temperature of zone 1 (feed zone) 50°C (range 30 - 75°C)

Temperature of zone 2 95°C (range 85 - 130°C)

Temperature of zone 3 100°C (range 90 - 135°C)

20 Temperature of zone 4 110°C (range 95 - 140°C)

Temperature of zone 5 115°C (range 100 - 145°C)

Temperature of strand die 120°C (range 105 - 150°C)

Pellet feeder 0.25 kg/hour (0.2 - 1.8 kg/hour)

Powder feeder 0.75 kg/hour (0.2 - 1.8 kg/hour)

25 Strand cooling equipment: Appropriate for extrusion rate used

Pelletiser: Appropriate for extrusion rate used

Injection molder: Appropriate injection/cooling times, temperature and injection pressure, dependent on machine type and pellet formulation.

30 Pre-heat the extruder to the appropriate temperature. Load the pellet feeder

25

with the Ammonium methacrylate copolymer (Eudragit RL100) and the powder feeder with the blend. Start the extruder screws rotating and then start the two feeders. Process the extruded strand along the cooling equipment into the pelletiser and collect the pellets formed.

- 5 Input appropriate machine settings and pre-heat the injection molder. Load the hopper with the pellets and mold the multi-components units.

10 Additional examples or embodiments of this example have been prepared, using the same process steps but with variant formulations as shown below.

15 The resulting shells from these examples are welded together with a linker unit, as previously described herein, having a composition comprising Eudragit 4135F, 10% hypromellose (HPMC) - Pharmacoat 603, Shin-etsu Chemical Company, and 12% Stearyl alcohol using a maximum weld strength. Unless otherwise indicated a standard

weld for RL100 shells is -2.50mm, 100% amplitude.

With regards to the shell thickness, if no reference to the wall thickness is given, the shell is of 0.5mm thickness.

The welded capsules, where applicable were tested using either a USP2 or a USP3 dissolution apparatus.

20

Example 2

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
25	Eudragit RL100	25.00
	Klucel GF	50.00
	Lactose	13.00
	Stearyl alcohol	12.00

30 Process Conditions

Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 1 kg/hr die temp. 120 °C, 150 rpm screw, torque 46%, die pressure 5 bar ; Injection Moulding— partially filled 2/4 0.5 mm wall section shells, complete mouldings from other pins; 185 C probe temp.

35 Additional Shell Observations: many cracked or incompletely moulded shells, and a polymer knit line was present on all shells. There was also a high degree of breakage on welding.

Dissolution Testing using USP 2, 0.5mm capsule shells containing an active ingredient, welded at -2.50mm; a 100% run at 50rpm in pH 1.2SGF using Disc sinkers demonstrated a release profile which was fairly reproducible and had a detachment ranging from 34-64 minutes for 6 samples tested.

5

Example 3

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
10	Eudragit RL100	35.00
	Klucel EF	40.00
	Lactose	13.00
	Stearyl alcohol	12.00

15 Process Conditions

Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 1.1 kg/hr die temp. 110 °C, 200 rpm screw, torque 53%, die pressure 2 bar; Injection Moulding – crack in 1/4 of the 0.5 mm wall section shells, complete mouldings from other pins, 175 C probe temp.

20 Dissolution Testing using USP 2, 0.5mm capsule shells containing an active ingredient, welded at -2.50mm; a 100% run at 75rpm in pH 1.2SGF using Disc sinkers demonstrated a release profile which was very reproducible and had a detachment ranging from 38-50 minutes for 6 samples tested.

Example 4

25

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
	Eudragit RL100	25.00
	Klucel EF	63.00
30	Stearyl alcohol	12.00

Process Conditions

35 Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 1.2 kg/hr die temp. 110 °C, 200 rpm screw, torque 35%, die pressure 1 bar; Injection Moulding – satisfactory 0.5 mm wall section shells, Small knit line on some 0.3 mm shells, 180 C probe temp.

Additional Shell observations: Good mouldings, very little cracking.

Dissolution Testing using USP 2, 0.5mm capsules, welded at -2.50mm; a 100% run at 50 rpm in pH 1.2SGF using Disc sinkers demonstrated a variable release times

27

from 58 to 100 minutes.

In an alternative embodiment, using the molded 0.5 mm shells from this example, a film coat was added of Eudragit L30D-55. An Aeromatic Aerocoater was used for applying the coating, with standard procedures, at a 6 % film coat by weight gain.

The coated shells have not been tested for their release profile in a USP2 or USP3 dissolution apparatus.

Example 5

<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
Eudragit RL100	25.00
Klucel EF	31.50
Klucel JF	31.50
Stearyl alcohol	12.00

Process Conditions

Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 1.2 kg/hr die temp. 115 °C, 200 rpm screw; torque 41%, die pressure 4 bar; Injection Moulding – satisfactory 0.5 mm wall section shells, 185 C probe temp.

Additional Shell Observations: Very good mouldings, shells are completely clear, no cracking on welding.

Dissolution Testing using USP 2, 0.5mm capsules, welded at -2.50mm; a 100% run at 50 rpm in pH 1.2SGF using Disc sinkers demonstrated a very reproducible detachment ranging between 36-40 minutes for 6 samples tested.

Example 6

<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
Eudragit RL100	25.00
Klucel EF	50.00
Lactose	13.00
Stearyl alcohol	12.00

Process Conditions

Extrusion/Injection moulding: 0.5 mm shells film were made using the conditions noted above, and coated with an Opadry clear sub coat then coated with an

20

Eudragit L30D-55 enteric coat. The coating was done with an Aeromatic Aerocoater and the film coat weight gain was divided into two groups as follows: A = 1.5%w/w sub coat; B = 2.5% w/w enteric coat; and C = 6.0%w/w enteric coat.

5 Dissolution Testing using USP 3, 0.5mm capsule shells with a 1.5% sub coat (A) and a 2.5% enteric coat (B) containing an active ingredient, welded at -2.60mm; a 100% run at 10dpm in pH 1.2SGF demonstrated a release profile which was very reproducible and had a detachment ranging from 40-55 minutes for 6 samples tested.

10 In an alternative embodiment, the 0.5mm shells of this example were film coated with an Opadry clear sub coat. The coating was done with an Aeromatic Aerocoater, and the capsules were divided into two groups with a film coat weight gain as follows: A = 3.8%w/w sub coat; B = 7.0% w/w sub coat.

15 Using USP3 Dissolution testing conditions, the 7% Methocel coated shells of group B, ultrasonically welded at -2.60mm, 100% amplitude, produced very reproducible release profiles between 45-55 minutes for 6 samples tested.

20 In another alternative embodiment, the 0.5 mm shells of this example were film coated with Opadry clear sub coat & then over coated with a Eudragit L30D-55 enteric coat. An Aeromatic Aerocoater was used, and the capsules were divided into two groups with a film coat weight gain as follows: A = 2.5%w/w sub coat; B = 7.5% w/w enteric coat; and C = 10.0 %w/w enteric coat

25 Using USP3 dissolution testing conditions, a 2.5% subcoat and a 10% L30D55 enteric coat, 6 sample shells ultrasonically welded at -2.50mm, 100% amplitude at 10dpm were tested. Their release profile was considered good with a reproducible release (1 outlier) between 80-125 minutes.

30 In another alternative embodiment the 0.5 mm shells of this example film were coated with an Opadry clear sub coat using an Aeromatic Aerocoater. The resulting film coat weight gain was as follows: A = 1.7%w/w sub coat; B = 15.3% w/w enteric coat; C = 21.3% w/w enteric coat.

35 Dissolution Testing using USP 3, 0.5mm capsule shells with a 1.7% sub coat (A) and a 15.3% enteric coat (B) containing an active ingredient, welded at -2.60mm; a 100% run at 10dpm in pH 1.2SGF demonstrated a release profile which was very reproducible and had a detachment ranging from 160-190 minutes for 6 samples tested.

 In another alternative embodiment, 0.3mm shells produced using this formulation were film coated with an Opadry clear sub coat then over coated with a

49

Eudragit L30D-55 enteric coat (about 24 hrs between applications). An Aeromatic Aerocoater was used, and the film coat weight gain was as follows A = 2.5%w/w sub coat; B = 13.3% w/w enteric coat.

- 5 Dissolution Testing using USP3, 0.3mm capsule shells with a 2.5% w/w sub coat (A) and a 13.3% enteric coat (B) containing an active ingredient, welded at – 2.50mm; a 100% run at 10dpm in pH 1.2SGF (1.5hrs), pH5.5 SIF (0.5hrs) then pH6.8 SIF (2hrs) demonstrated release ranging from 85-130 minutes for 6 samples tested.

10 Example 7

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
	Eudragit RL100	25.00
15	Klucel EF	61.00
	Stearyl alcohol	12.00
	Titanium dioxide	2.00

Process Conditions:

- 20 Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 1.00 kg/hr die temp. 105° C, 200 rpm screw torque 41%, die pressure 1 bar; Injection Moulding – satisfactory 0.5 mm wall section shells; 180 C probe temp.

- 25 Dissolution Testing using USP 3, 0.5mm capsule shells containing an active ingredient, welded at –2.40mm; at 100% run at 10dpm in pH 1.2SGF demonstrated a release profile which was variable and had a detachment ranging from 34-95 minutes for 6 samples tested.

Example 8

30

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
	Eudragit RL100	24.00
	Klucel EF	50.00
35	Stearyl alcohol	12.00
	Succinic acid	13.00

Process Conditions:

Extrusion/Injection moulding: Extrusion 1.00 kg/hr die temp. 110 °C, 200 rpm

20

screw torque 46%, die pressure 1 bar, smooth 'glassy' strand. Injection Moulding – 0.5 mm; persistent sticking in cavities. A 0.3 mm shell was not attempted.

5 Example 9

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
	Eudragit RL100	24.00
	Klucel EF	50.00
10	Lactose	13.00
	Stearyl alcohol	12.00
	SDS	1.00

Process Conditions:

15 Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 0.73 kg/hr die temp. 110 °C, 200 rpm screw torque, 41%, die pressure 2 bar; Injection Moulding – satisfactory 0.5 mm shells at 150 C probe.

Shells of this example have not been tested for their release profile in a USP2 or USP3 dissolution apparatus.

20

Example 10

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
25	Eudragit RL100	21.60
	Eudragit RS100	2.40
	Klucel EF	32.00
	Klucel JF	32.00
	Stearyl alcohol	12.00

30

Process Conditions:

Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 1.5 kg/hr; die temperature 120 °C, 150 rpm screw; torque 38%.; Injection Moulding – satisfactory 0.5 mm shells at 180 °C probe; occasional sticking in mould.

35 Dissolution Testing using USP 2, 0.5mm capsule shells containing an active ingredient, welded at –2.50mm; at 100% run at 75rpm in pH 1.2SGF using Disc sinkers demonstrated a release profile which was very reproducible and had a detachment ranging from 34–48 minutes for 6 samples tested.

• Example 11

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
5	Eudragit RL100	2.40
	Eudragit RS100	21.60
	Klucel EF	32.00
	Klucel JF	32.00
	Stearyl alcohol	12.00

10

Process Conditions:

Extrusion/Injection moulding: Extrusion - 1.5 kg/hr; die temperature of about 120 °C, 153 rpm screw; torque 35%; Injection Moulding – satisfactory 0.5 mm shells at 180 °C probe, Occasional sticking in mould.

15 Dissolution Testing using USP 2, 0.5mm capsule shells containing an active ingredient, welded at -2.50mm; a 100% run at 75 rpm in pH 1.2SGF using Disc sinkers demonstrated a release profile which was fairly reproducible and had a detachment ranging from 46-50 minutes for 4 samples and 84 and 94 minutes for 2 samples tested.

20 Dissolution Testing using USP3, 0.5mm capsule shells containing an active ingredient, welded at -2.45mm; a 100% run at 10 dpm in pH 1.2SGF (1.5hrs) then pH6.8SIF (4.5hrs) demonstrated a release profile which was very reproducible and had a detachment ranging from 55-80 minutes for 6 samples tested.

Example 12

25

	<u>Formulation</u>	<u>%w/w</u>
	Eudragit RL100	10.00
	Citric acid	20.00
	Klucel EF	58.00
30	Stearyl alcohol	12.00

Process Conditions:

Extrusion: Extrusion - 1.0 kg/hr; with a die temperature of about 110 °C; a 200 rpm screw; and torque 35%.

35

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the area can, using the preceding
5 description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way. The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows.

What Is Claimed Is:

1. A pharmaceutical composition comprising Eudragit RL 100 or RS 100 present in an amount of about 10 to about 80% w/w; at least one dissolution modifying
5 excipient, present in a total amount of about 20% to about 70% w/w; a lubricant present in an amount of about 5% to about 25% w/w; and optionally a surfactant present in an amount of 0 to about 10%, a plasticizer present in an amount of 0 to about 10% w/w and/or a processing agent present in an amount of 0 to about 10% w/w.
- 10 2. The composition according to Claim 1 wherein the Eudragit is RL100.
3. The composition according to Claim 2 wherein the Eudragit is RL100 is present in an amount of about 15 to about 50% w/w.
- 15 4. The composition according to Claim 2 wherein the Eudragit RL100 is present in an amount of about 20 to about 40% w/w.
5. The composition according to Claim 1 wherein the surfactant is present in an amount of less than 2% w/w.
- 20 6. The composition according to Claim 5 wherein the surfactant is sodium dodecyl sulphate or is a block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide.
7. The composition according to Claim 1 wherein the lubricant is stearyl alcohol, glycerol monostearate (GMS), talc, magnesium stearate, silicon dioxide,
25 amorphous silicic acid, or fumed silica; and combinations or mixtures thereof.
8. The composition according to Claim 7 wherein the lubricant is present in an amount of about 10 to 30% w/w.
- 30 9. The composition according to Claim 8 wherein the lubricant is stearyl alcohol.
10. The composition according to Claim 9 wherein the stearyl alcohol is present from about 10 to about 15% w/w.
- 35 11. The composition according to Claim 1 wherein the lubricant is stearyl alcohol.

Bx

12. The composition according to Claim 11 wherein the stearyl alcohol is present from about 10 to about 15% w/w.
13. The composition according to Claim 1 wherein the dissolution modifying excipient is a swellable solid.
14. The composition according to Claim 13 wherein the swellable solid is a cellulosic derivatives of ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate; hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, or other hydroxyalkylcellulose derivative, and combinations or mixtures thereof.
15. The composition according to Claim 13 wherein the swellable solid is at least one of a hydroxypropyl cellulose, or hydroxypropylmethyl cellulose, and a combination or mixture thereof.
16. The composition according to Claim 1 wherein the dissolution modifying excipient is composed of a blend of hydroxypropyl cellulose polymers, each having a differing molecular weight, present in a total amount of about 30% to about 80% w/w.
17. The composition according to Claim 1 wherein the blend of hydroxypropyl cellulose polymers is Klucel EF and Klucel JF, or Klucel EF, EJ and GF, or Klucel JF and GF.
18. The composition according to Claim 1 wherein the dissolution modifying excipient is a non-reducing sugar, a low molecular solute, or a water soluble filler.
19. The composition according to Claim 18 wherein the low molecular weight solutes or sugars are xylitol, mannitol, lactose, starch, or sodium chloride, or combinations or mixtures thereof.
20. The composition according to Claim 1 wherein the dissolution modifying excipient is a disintegrant.
21. The composition according to Claim 20 wherein the disintegrant is sodium

5

starch glycollate, croscarmellose sodium, crospovidone (cross-linked polyvinyl pyrrolidone), copovidone, polyvinyl pyrrolidone; and combinations or mixtures thereof.

- 5 22. The composition according to Claim 1 wherein the plasticizer is triethyl citrate (TEC), tributyl citrate, acetyl triethyl citrate (ATEC), acetyl tributyl citrate (ATBC), dibutyl phthalate, dibutyl sebacate (DBS), diethyl phthalate, vinyl pyrrolidone glycol triacetate, polyethylene glycol, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, propylene glycol, or castor oil; and combinations or mixtures
10 thereof.
23. The composition according to Claim 1 wherein the processing agent is talc.
24. The composition according to Claim 23 wherein the processing agent is present
15 in an amount of about 1 to about 5 % w/w.
25. The composition according to Claim 1 which further comprises an absorption enhancer.
- 20 26. The composition according to Claim 25 wherein the absorption enhancer is chitosan, lecithin, lectin, a sucrose fatty acid ester, Vitamin E-TPGS; and combinations or mixtures thereof.
27. A pharmaceutical composition comprising Eudragit RL100 present in an amount
25 of about 15 to 50% w/w, a lubricant which is stearyl alcohol, and at least one dissolution modifying excipient which is a hydroxypropylcellulose derivative.
28. The composition according to Claim 27 wherein the hydroxypropyl cellulose is a blend of hydroxypropyl cellulose's having differing molecular weight.
- 30 29. The composition according to Claim 28 wherein the blend of hydroxypropyl cellulose is Klucel EF and Klucel JF.
30. The composition according to Claim 1 or 17 wherein the blend of
35 hydroxypropyl cellulose is Klucel JF and Klucel GF.
31. The composition according to Claim 1 or 17 wherein the blend of

36

hydroxypropyl cellulose is Klucel EF and Klucel GF.

- 5
- 10
- 15
- 20
32. The composition according to any one of Claims 28 to 32 wherein the blend of hydroxypropyl cellulose is of equal % w/w.
33. The composition according to any one of Claims 28 to 32 wherein the blend of hydroxypropyl cellulose is about 32% w/w.
34. The composition according to Claim 27 wherein the HPC is present in an amount of about 50% w/w.
35. The composition according to Claim 27 which further comprises a wicking agent.
36. The composition according to Claim 35 wherein the wicking agent is lactose.
37. The composition according to Claim 36 wherein the lactose is present in an amount of about 13% w/w.
38. The pharmaceutical composition for molded capsule shells comprising:

#	Formulations	% w/w
1.	Eudragit RL100 Klucel GF Lactose Stearyl alcohol	25.00 50.00 13.00 12.00
2	Eudragit RL100 Klucel EF Lactose Stearyl alcohol	35.00 40.00 13.00 12.00
3.	Eudragit RL100 Klucel EF Stearyl alcohol	25.00 63.00 12.00
4.	Eudragit RL100 Klucel EF Klucel JF Stearyl alcohol	25.00 31.50 31.50 12.00
#	Formulations	% w/w
5.	Eudragit RL100	25.00

57

	Klucel EF	50.00
	Lactose	13.00
	Stearyl alcohol	12.00
6.	Eudragit RL100	25.00
	Klucel EF	61.00
	Stearyl alcohol	12.00
	Titanium dioxide	2.00
7.	Eudragit RL100	24.00
	Klucel EF	50.00
	Stearyl alcohol	12.00
	Succinic acid	13.00
8.	Eudragit RL100	24.00
	Klucel EF	50.00
	Lactose	13.00
	Stearyl alcohol	12.00
	SDS	1.00
9.	Eudragit RL100	21.60
	Eudragit RS100	2.40
	Klucel EF	32.00
	Klucel JF	32.00
	Stearyl alcohol	12.00
10.	Eudragit RL100	2.40
	Eudragit RS100	21.60
	Klucel EF	32.00
	Klucel JF	32.00
	Stearyl alcohol	12.00

39. An injection molded capsule shell, linker or spacer having a composition as defined in any one of Claims 1 to 38.
- 5 40. A multicomponent injection molded capsule shell, linker or spacer having a composition as defined in any one of Claims 1 to 38.
41. A welded, or mechanically joined, multicomponent injection molded capsule shell, linker or spacer having a composition as defined in any one of Claims 1 to 38.
- 10 42. A multi-component pharmaceutical dosage form which comprises a plurality of sub-units, each sub-unit being selected from
- a) a drug substance-containing capsule compartment which is soluble or
- 15 disintegrable in a patient's gastro-intestinal environment for release of the drug substance contained in the capsule compartment, and
- b) a solid matrix comprising Eudragit RL100 or RS100 present in an amount of

30

about 15 to 80% w/w, at least one hydroxypropyl cellulose present in an amount of about 30% to about 70% w/w and containing a drug substance, the polymer being soluble, dispersible or disintegrable in a patient's gastro-intestinal environment for release of the drug substance contained in the solid matrix, and in which, at least prior to
5 administration to a patient, the sub-units are welded together or mechanically joined in an assembled dosage form.

43. A multi-component pharmaceutical dosage form according to Claim 42, in which the solid matrix also comprises a lubricant present in an amount of about 10 to
10 about 25% w/w.

44. A dosage form according to Claim 42, in which at least one of the sub-units is a drug substance-containing capsule compartments having a wall with a thickness in the range of about 0.1 – 0.8 mm.
15

45. A dosage form according to Claim 42, in which at least one of the sub-units is a substantially immediate release sub-unit.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/08147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/48 US CL : 424/451, 452, 463 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/451, 452, 463 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US 4,576,284 A (WITTWER et al) 18 March 1986 (18.03.1986), see entire document.	1-45		
A	US 5,672,359 A (DIGNIS et al) 30 September 1997 (30.09.1997), see entire document.	1-45		
A	US 4,678,516 A (ALDERMAN et al) 07 July 1987 (07.07.1987), see entire document.	1-45		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is examined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is examined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is examined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 26 May 2005 (26.05.2005)		Date of mailing of the international search report 07 JUN 2005		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-8300		Authorized officer Humera N. Sheikh Telephone No. (571) 272-1600		

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/08147

Continuation of B FIELDS SEARCHED Item 3.
WEST
Budragit, excipient, lubricant, plasticizer, injection molding

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a la preparación de una forma de dosificación de un componente o de multicomponentes moldeada por inyección, que usa nuevas mezclas polímeras farmacéuticamente aceptables

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conocen diferentes tipos de formas de dosificación farmacéuticas para la dosificación oral. Son bien conocidas las cápsulas farmacéuticas, que generalmente están dirigidas a la dosificación oral. Dichas cápsulas generalmente comprenden una pared de cubierta de un material polímero farmacéuticamente aceptable, p. ej. ingerible por vía oral, tal como gelatina, aunque también se conocen otros materiales para paredes de cápsulas, p. ej. polímeros basados en almidón y celulosa. Dichas cápsulas generalmente tienen paredes blandas hechas preparando una película en un molde de cápsula, que después se deja secar. También se conocen las cápsulas de pared rígida hechas por moldeo por inyección, véase por ejemplo las patentes US 4 576 284; US 4 591 475, US 4 655 840, US 4.738.724; US 4.738 817 y US 4 790 881 (todas de Warner Lambert). Éstas describen construcciones específicas de cápsulas hechas de gelatina, almidón y otros polímeros, y métodos para hacerlas mediante moldeo por inyección de mezclas de polímero-agua hidrófilas. La patente US 4 576 284 describe específicamente dichas cápsulas provistas con una tapa que cierra la cápsula, y que se forma in situ sobre la cápsula cargada, por moldeo. La patente US 4 738 724 describe una amplia variedad de formas y piezas de cápsulas rígidas.

También se conocen las cápsulas de multicompartimentos, incluyendo aquellas del tipo en las que cada compartimento tiene diferentes características de liberación del fármaco, o por ejemplo, contiene una sustancia o formulación fármaco diferentes, por ejemplo en los documentos US 4.738.724 (Warner-Lambert), US 5 672.359 (University of Kentucky), US 5 443.461 (Alza Corp.); WO 95/16438 (Cortecs Ltd), WO 90/12567 (Helminthology Inst.), DE-A- 3727894, y BE 900950 (Warner Lambert); FR 2524311, y NL 7610038 (Tapanhony NV), FR 1 454 013 (Plunpharm), US 3 228.789 (Glassman), y US 3 186 910 (Glassman) entre otros. El documento US 4.738.817 describe una cápsula de multicompartimentos con una construcción similar a la de los documentos US 3 228 789 y US 3 186 910, hecha de gelatina plastificada con agua. Los documentos US 4 738 817 ('817) Wittwer et al, US 4.790. 881 ('881), Wittwer et al, y EP 0092908, Wittwer, F., describen todas cápsulas moldeadas por inyección preparadas con gelatina y otros excipientes. Wittwer et al, '817 y '881, también preparan cápsulas

con otros polímeros hidrófilos, tales como ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCP), metil-celulosa, celulosa microcristalina, polietilenglicol, ftalato-acetato de celulosa (CAP) y con polivinilpirrolidona. Ambos documentos US 4.790.881 y EP 0091908 proponen otros polímeros que tienen propiedades enténicas adecuadas para
5 usar, que incluyen acrilatos y metacrilatos (Eudragits), aunque no se muestra ninguno, y no se proporcionan detalles específicos.

También se conocen formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una matriz de un polímero sólido, en el que una sustancia fármaco se dispersa, se engasta o disuelve como una solución sólida. Dichas matrices se pueden formar por
10 procedimientos de moldeo por inyección. Esta tecnología es discutida por Cuff G., and Raouf F., *Pharmaceutical Technology*, June (1998) pages 96-106. Se describen algunas formulaciones específicas para dichas formas de dosificación en los documentos US 4 806 337, US 4.764 378; US 5 004.601; US 5.135.752, US 5.244.668, US 5 139.790, US 5 082 655, US 5 552.159, US 5 939 099, US 5.741.519, US 4.801.460; US 6 063.821;
15 WO 99/27909, CA 2 227 272, CA 2 188 185, CA 2 211 671, CA 2.311.308; CA 2 298 659, CA 2 264 287, CA 2 253 695, CA 2 253 700, y CA 2 257 547, entre otros.

La patente US 5 705 189, se dirige a un grupo de copolímeros de ácido metacrílico, metacrilato de metilo y acrilato de metilo, para usar como agentes termoplásticos en la producción de revestimientos de fármacos y cápsulas. No se
20 presenta información sobre la calidad de la formación de la cápsula con respecto al alabeo u otras deformaciones producidas por el procedimiento de moldeo por inyección. Tampoco se presentan datos de velocidad de cizalladura para los cálculos de viscosidad/temperatura de las emulsiones presentadas en ella.

Sería conveniente preparar una forma de dosificación farmacéutica en la que
25 se extruya una mezcla polímera farmacéuticamente aceptable por fusión en caliente, o se moldee por inyección en una forma de dosificación adecuada, que puede ser de multicompartimentos tal como una cápsula. Esta composición polímera farmacéutica como forma de dosificación, puede proporcionar diferentes características fisicoquímicas para cada segmento que contiene un agente activo, de forma que se
30 puede elegir una forma de dosificación conveniente que puede incluir una disolución rápida, liberación inmediata, retardada, en pulsos o modificada, que se puede preparar simplemente seleccionando el(los) polímero(s) adecuado(s) que se va(n) a moldear para cada sección.

COMPENDIO DE LA INVENCION

35 La presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas, y su

uso para preparar cubiertas, conectores, o espaciadores de cápsulas moldeados por inyección, cubiertas, conectores o espaciadores de cápsulas moldeados por inyección de multicomponentes, formas de dosificación farmacéuticas de multicomponentes, y otros aspectos como se definen en las reivindicaciones y descripción de esta solicitud

5 Otra realización de la invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica alternativa y mejorada que proporciona, entre otros, mayor flexibilidad en la forma de dosificación adaptada a un requisito de administración específico de un paciente, usando las nuevas formulaciones o composiciones de polímeros farmacéuticamente aceptables y excipientes adecuados en dichas formas de dosificación

10 Otra realización de la invención es proporcionar un procedimiento para producir las formas de dosificación de multicomponentes que comprenden las nuevas mezclas polímeras farmacéuticamente aceptables por moldeo por inyección. Estas formas de dosificación de multicomponentes son adecuadas para contener un agente o agentes activos farmacéuticamente aceptables, para su liberación.

De acuerdo con la invención, se proporciona un conector y/o cubierta de cápsula moldeada por inyección, con una composición que incluye preferiblemente Eudragit RL 100 o Eudragit RS 100 o una de sus combinaciones

20 La cápsula o conector comprende una matriz sólida, y preferiblemente comprende Eudragit RL 100 presente en una cantidad de aproximadamente 10 a 80% en peso/peso, y un derivado de hidroxipropil-celulosa o mezcla de hidroxipropil-celulosas, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70% en peso/peso

25 La composición puede contener además opcionalmente excipientes modificadores de la disolución presentes en una cantidad de aproximadamente 0% en peso/peso a aproximadamente 30% en peso/peso; un lubricante presente en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso/peso, un plastificante presente en una cantidad de hasta aproximadamente 10% en peso/peso, y un agente de polimerización presente en una cantidad de hasta 10% en peso/peso

30 En una realización alternativa, la forma de dosificación farmacéutica comprende una pluralidad de subunidades, siendo cada una un compartimento de la cápsula que contiene sustancia fármaco. En este caso, cada compartimento está físicamente separado de al menos un compartimento adyacente, preferiblemente por una pared hecha de un material polímero farmacéuticamente aceptable. En el caso en el que al menos una de las subunidades sea un compartimento de la cápsula que contiene sustancia fármaco, su grosor de pared está en el intervalo de aproximadamente 0,1 -

0,8 mm En otra realización, el grosor de la pared está en el intervalo de aproximadamente 0,3 - 0,8 mm

La forma de dosificación de multicomponentes de la invención proporciona un alto nivel de versatilidad, en cuanto que puede estar compuesta de diferentes combinaciones de formas de dosificación diferentes que tienen diferentes características de liberación. Por ejemplo, las subunidades pueden ser una subunidad de liberación sustancialmente inmediata, una subunidad de liberación sostenida, o una subunidad de liberación en pulsos.

Otros objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a nuevas composiciones de un polímero farmacéuticamente aceptable y excipientes, cuya composición polímera se puede moldear por inyección en uno o más componentes, que opcionalmente se pueden usar juntos, tal como en una forma de dosificación de multicomponentes o apilados. Se reconoce que las mezclas polímeras se pueden moldear por inyección en un solo componente que también puede contener el agente activo para administración oral.

La presente invención también se refiere a la aplicación de un revestimiento de película farmacéuticamente aceptable sobre un componente que comprende las nuevas mezclas polímeras farmacéuticamente aceptables descritas en esta memoria. El revestimiento de película puede ser una formulación de liberación retardada, o una formulación de control del pH, como se conocen en la técnica. Un revestimiento adecuado es Opadry y/o Eudragit L30D-55. Los revestimientos entécnicos, representados por ejemplo por la aplicación de L30D-55, se pueden aplicar usando un equipamiento patrón tal como una máquina de revestimiento de columna GMP Aerocoater. El aumento de peso del componente es nominalmente de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso/peso.

Las mezclas polímeras farmacéuticamente aceptables de esta memoria se diseñan para proporcionar perfiles de disolución uniformes.

Se describe una forma de dosificación de multicomponentes adecuada en el documento PCT/EP00/07295, presentado el 27 de Julio, 2000, publicado como WO 01/08666 el 8 de Febrero, 2001, cuyo contenido se incorpora en su totalidad como referencia en esta memoria.

Las partes de la forma de dosificación de esta invención, p ej., una pared del compartimento de la cápsula, subunidad sólida o un cierre o conector, comprenden una

mezcla polímera farmacéuticamente aceptable (y material adhesivo si se forman soldaduras adhesivas) que generalmente se considera inocua, p ej para la ingestión oral, y que se puede configurar en la forma necesaria de una pared de compartimento de cápsula, una subunidad sólida, o un cierre o conector, como se ha descrito antes.

- 5 Un método preferido para configurar el material polímero en la forma deseada es el moldeo por inyección, que puede ser un procedimiento de moldeo por inyección realizado en caliente o en frío. Se conocen máquinas de moldeo por inyección adecuadas para dicho procedimiento.

- La forma de dosificación farmacéutica puede comprender una pluralidad de
- 10 compartimentos de cápsula, cada uno unido y físicamente separado de al menos un compartimento adyacente por una pared hecha de un material polímero farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en esta memoria, estando los compartimentos adyacentes conectados entre sí en la forma de dosificación ensamblada, y estando retenidos juntos por la conexión al menos antes de la
- 15 administración a un paciente, conteniendo uno o más de los compartimentos una sustancia fármaco. Adecuadamente, en la forma de dosificación ensamblada de esta primera realización hay al menos dos, por ejemplo, tres de dichos compartimentos de cápsula. Tres o más de dichos compartimentos pueden estar dispuestos linealmente en la forma de dosificación ensamblada, p ej en una disposición que comprende dos
- 20 compartimentos extremos en los extremos puestos de la línea, y uno o más compartimentos intermedios. Adecuadamente puede haber dos de dichos compartimentos de cápsula. Adecuadamente, uno de dichos dos compartimentos de la cápsula puede estar hecho de un material que es un componente de liberación sostenida, es decir, de forma que la pared del compartimento de la cápsula se
- 25 disuelva, reviente o se rompa de otra forma para liberar su contenido después de un periodo de tiempo, p ej, cuando el compartimento ha llegado al intestino. Adecuadamente, los otros dos compartimentos de dicha cápsula pueden estar hechos de un material que es un componente de liberación inmediata, es decir, de forma que la pared del compartimento de la cápsula se disuelva, estalle o se rompa de otra forma
- 30 para liberar su contenido inmediatamente o inmediatamente de forma eficaz, p ej cuando el compartimento está en la boca o el estómago.

- Uno o más, p ej todos los compartimentos de la cápsula pueden ser, por ejemplo, sustancialmente cilíndricos, cuyo término incluye formas que tienen una sección transversal circular, ovalada o circular achatada a lo largo de su eje
- 35 longitudinal, y formas que tienen paredes paralelas o que se estrechan, p ej paredes

46

laterales que se estrechan cónicamente sobre al menos parte de su extensión. Dichos compartimentos de cápsula sustancialmente cilíndricos se pueden proporcionar con partes conectables en uno o ambos de sus extremos dispuestos longitudinalmente, tal que la forma de dosificación ensamblada también pueden tener en conjunto una forma sustancialmente cilíndrica.

Adecuadamente, se usan copolímeros de ácido metacrílico (tales como Eudragit E®, Eudragit E100®, Eudragit® L y/o Eudragit® S), copolímeros de poli(met)acrilato, tales como Eudragit® 4135F, y copolímeros de metacrilato amónico (tales como Eudragit® RL y/o Eudragit® RS), para el moldeo por inyección. El grupo de copolímeros de poli(met)acrilato, tales como Eudragit® RS 100 o RL100 son una realización de esta invención.

Se describen polímeros basados en ácido acrílico y/o metacrílico que son solubles en fluidos intestinales y que se pueden configurar en cápsulas, por ejemplo, en el documento US 5 705 189 (Roehm GmbH) cuyo contenido se incorpora en su totalidad como referencia en esta memoria. Estos copolímeros de poli(met)acrilato se podían extruir y moldear por inyección en mitades de cápsulas, en los que la relación de ácido acrílico y/o metacrílico era generalmente 20% en peso/peso o más del copolímero (Ejemplos 1-8). En estos ejemplos, se añadió monoestearato de glicerol en un 1-6% en peso del polímero como el único agente desmoldeador. La patente de Lehmann enseña que los polímeros no mezclados solos no son adecuados para el moldeo por inyección, si no que se deben mezclar con un lubricante para producir una cubierta de cápsula.

Con el fin de producir componentes de subunidad/cápsula no alabeados, no deformados, moldeados por inyección para ensamblarlos en una cápsula o en formas de dosificación de multicompartimentos usando Eudragit RS100 o RL 100, se ha determinado que son útiles al menos un lubricante y un agente modificador de la disolución para obtener el desmoldeo de los moldes de inyección.

El fabricante del polímero Eudragit RL100, Rohm Pharma, lo describe como polímero altamente permeable e independiente del pH, cuyos gránulos son insolubles en agua. También se describe que Eudragit RS 100 es un gránulo polímero independiente del pH con baja permeabilidad, e insoluble en agua. En contraste, Eudragit 4135F se disuelve sólo por encima de pH 7, p. ej. en el colon, y por lo tanto es adecuado para usar como un componente de liberación sostenida o retardada, y el polímero Eudragit E100 se disuelve en ácido y es adecuado para usar como un componente de liberación intermedia.

Estos y otros polímeros farmacéuticamente aceptables se describen con detalle en Handbook of Pharmaceutical excipients, publicado conjuntamente por the American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Britain

El polímero RL 100 se mezcla con excipientes adicionales que incluyen, pero no se limitan, agente de hinchamiento, tales como HPMC, HPC, etc ; tensioactivos, tales como SDS o agentes del grupo de Pluronic; agentes de formación de poros/formación de canales, tales como lactosa o PEG, polímeros adicionales para comezclar, tales como RS100, y agentes de tamponamiento adicionales para ajustar las condiciones de pH del microclima.

En una realización de la invención la comezcla es RL100 con el polímero HPC, como la comercializada por Aqualon, una división de Hercules Incorporated, como Klucel® Klucel HPC se produce en distintas calidades determinadas por el uso al que va dirigido Son polímeros Klucel adecuados Klucel EF, Klucel JH, Klucel LF, y Klucel GF. Klucel E tiene una viscosidad en el intervalo de 150-700 (a 300-6—mPas para EF Pharm /EXF Pharm), y un peso molecular de aproximadamente 80 000, J tiene una viscosidad de 150-400 y un peso molecular de aproximadamente 140 000, L tiene una viscosidad en el intervalo de 75 -150, y un peso molecular de 95 000, y G tiene una viscosidad de 75 - 400, y un peso molecular de aproximadamente 370.000.

La adición de estos polímeros termoplásticos a la mezcla proporciona una menor sensibilidad a las condiciones de soldadura, mejores propiedades de tracción tanto antes como después de hidratación, y un hinchamiento más consistente del polímero a pH de 1 a 6

Se reconoce que las formulaciones de comezclas todavía requieren excipientes adicionales como se describe en esta memoria Uno de dichos excipientes es un lubricante, tal como alcohol estearílico

Se ha determinado que estos polímeros comezclados producen cubiertas que se hidratan e hinchan considerablemente más que la composición polímera no mezclada en una sene de condiciones Esto produce una formulación que tiene mejoras significativas en la reproducibilidad de la disolución; en el desmoldeo de las cubiertas de las cápsulas influyen menos los ajustes de la soldadura, un mejor perfil de hidratación, que da como resultado una menor integridad estructural tras disolución, y propiedades de aspecto y tracción de las cubiertas resultantes superiores

Se ha encontrado además que los componentes comezclados con Eudragit RL100 son estables después de condiciones de almacenamiento prolongadas

Se reconoce que primero se funden las composiciones polímeras en un

procedimiento de extrusión de fundido, y también pueden contener aditivos adicionales o excipientes para ayudar al flujo, resistencia, fragilidad del fundido, y otras características de moldeo, y estos excipientes adicionales incluyen, pero no se limitan, plastificantes, potenciadores de la absorción, tensioactivos adicionales, agentes de sabor, colorantes, etc.

Aunque las composiciones de esta memoria se pueden moldear con distintos grosores de pared, es preferible que las cápsulas o componentes tengan un grosor de pared de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8 mm, adecuadamente 0,5 mm. Sin embargo, las propiedades de disolución se adaptarán más adecuadamente al grosor de la pared dependiendo de los perfiles de liberación deseados. Puede ser necesario aumentar los grosores de pared para reducir el alabeo de los componentes, o además de esto puede ser necesario modificar los excipientes adicionales

El polímero de polimetacrilato Eudragit RL100 o RS 100 está presente en la formulación en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 80% en peso/peso. En otra realización Eudragit RL100 o RS 100 está presente en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 50% en peso/peso. En otra realización Eudragit RL100 o RS 100 está presente en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40% en peso/peso

Como se ha indicado, el(los) material(es) polímero(s) pueden incluir otras sustancias para modificar sus propiedades y adaptarlas a diferentes aplicaciones, incluyendo, pero sin limitar, tensioactivos, potenciadores de la absorción, lubricantes, plastificantes, agentes modificadores de la disolución, adyuvantes de polimerización, agentes colorantes, agentes de sabor, y agentes edulcorantes. Puede ser necesaria o conveniente la incorporación de un tensioactivo en la formulación para reducir la viscosidad y la tensión superficial de la formulación/mezcla, sin embargo, en cantidades mayores puede afectar adversamente a la calidad de la forma de dosificación resultante. La selección del tensioactivo puede estar dirigida por los valores de HLB, pero no son necesariamente un criterio útil. Aunque en esta memoria se han usado tensioactivos con HLB tales como Tween® 80 (HLB=10), Pluronic F68 (HLB ≈28), y SDS (HLB>40), también se pueden usar tensioactivos con menor valor de HLB, tales como Pluronic F92 y F127. El Pluronic, hecho por BASF, EE UU, tiene el sinónimo de POLOXÁMERO. Por ejemplo, Pluronic F68 tiene un peso molecular de 8.400. Pluronic F127 tiene un peso molecular de 12 600. Los Pluronic son copolímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno

Un tensioactivo también se puede llamar un modificador de superficie

oligómero, e incluye, pero sin limitar Pluronic® (copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, y también se denominan copolímeros de bloques de polioxipropileno-polioxietileno), lecitina, Aerosol OT® (dioctil-sulfosuccinato sódico), lauril-sulfato sódico, aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40®, ésteres de ácido graso y polioxietilen-sorbitán, es decir los polisorbatos tales como Tween®, tales como Tween 20, 60 y 80 los ésteres de ácido graso y sorbitán, es decir, monolaurato, monooleto, monopalmitato, monoestearato etc. de sorbitán, tales como Span® o Arlacel®, Emsorb®, Capmul®, o Sorbester®, Triton X-200, polietilenglicoles, monoestearato de glicerilo, Vitamina E-TPGS® (succinato de d-alfa-tocoferilo y polietilenglicol 1000), ésteres de ácido graso y sacarosa, tales como estearato de sacarosa, oleato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laurato de sacarosa y acetato-butilato de sacarosa, etc , y sus combinaciones y mezclas

Adecuadamente, la formulación puede contener opcionalmente de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% en peso/peso de tensioactivo(s) En los tensioactivos adecuados para usar en esta memoria se incluyen lauril-sulfato sódico, también denominado dedecil-sulfato sódico (SDS), o copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, o sus mezclas. En una realización, los tensioactivos adecuados son Vitamina E-TPGS®, lauril-sulfato sódico, ésteres de ácido graso y sacarosa, lecitina, y los grupos de Pluronic En otra realización, si se usa en la formulación SDS (Texapon K-12®) o un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno, están presentes en una cantidad menor que 2% en peso, adecuadamente menor que 1% en peso/peso

Los vehículos polímeros o modificadores de la superficie oligómeros, si se eligen adecuadamente, pueden actuar ellos mismos como potenciadores de la absorción En los potenciadores de la absorción adecuados para usar en esta memoria se incluyen, pero no se limitan, chitosán, lecitina, lectinas, ésteres de ácido graso y sacarosa tales como los derivados de ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, y Vitamina E-TPGS, y sus combinaciones o mezclas Adecuadamente, los potenciadores de la absorción están en un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 20% en peso/peso

Se pueden usar plastificantes para ayudar a las características de fusión de la composición Plastificantes de ejemplo que se pueden usar en esta invención son el citrato de trietilo (TEC), triacetina, citrato de tributilo, acetil-citrato de trietilo (ATEC), acetil-citrato de tributilo (ATBC), ftalato de dibutilo, sebazato de dibutilo (DBS), ftalato de dietilo, vinilpirrolidona, triacetato de glicol, polietilenglicol, monolaurato de

polioxietilen-sorbitán, propilenglicol, o aceite de ricino; y sus combinaciones o mezclas

El material polímero determinará que plastificante es adecuado para usar. Adecuadamente, el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 20% en peso/peso, preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% en peso/peso. Una realización de la presente invención es la capacidad para formar una cubierta moldeada por inyección de una formulación de Eudragit RL 100 o RS 100 sin necesidad de añadir un plastificante tales como los indicados antes

Los agentes modificadores de la disolución o sustancias que ayudan a modificar la liberación alteran las características de erosión y/o hinchamiento de la cubierta/conector/componente de la cápsula. Se pueden usar muchas clases diferentes de agentes, tales como los conocidos como disgregantes representados por "Explotab" (almidón-glicolato sódico), "Kollidon-CL", (PVP reticulado), Kollidon VA 64 (copovidona) disponibles en el mercado en BASF, Starch 1500, agentes de hinchamiento tales como polivinilpirrolidona (PVP, también conocida como POVIDONA, USP), fabricada por ISP-Plasdone o BASF-Kollidon, principalmente calidades con valores de K inferiores (K-15, K-25, pero también K-30 a K-90), derivados celulósicos tales como hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), agentes con efecto de mecha tales como solutos de bajo peso molecular, p. ej. manitol, lactosa y almidón; sales inorgánicas tales como cloruro sódico (típicamente al 5-10%)

Kollidon VA 64, o copovidona, que también se conoce como copovidona, copovidonum, copovidona o copovidon, es una proporción de dos monómeros, vinilpirrolidona y acetato de vinilo.

Se conoce otra clase de agentes modificadores de la disolución para usar en esta memoria, como sólidos hinchables, e incluyen, pero no se limitan, poli(óxido de etileno), los derivados de celulosa, tales como etil-celulosa y acetato-ftalato de celulosa, hidroxipropil-celulosa (HPC) tales como los de menores pesos moleculares, p. ej. calidades KLUCEL EF y LF, y mezclas de las calidades de pesos moleculares inferiores con pesos moleculares mayores tales como JF o GF, hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), y otros derivados de hidroxialquil-celulosa. Adecuadamente, los sólidos hinchables usados como excipientes modificadores de la disolución están en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% en peso/peso. En otra realización, los agentes hinchables están presentes en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 65% en peso/peso, adecuadamente aproximadamente 50% en peso/peso

5

Otros excipientes modificadores de la disolución adecuados incluyen, pero no se limitan, a la clase de azúcares no reductores, tales como xilitol, o manitol, presentes en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15% en peso/peso. También se incluye en esta memoria la clase de cargas solubles en agua, tales como lactosa, presentes adecuadamente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 20%

Otro grupo de excipientes modificadores de la disolución adecuados son los agentes denominados generalmente disgregantes, tales como almidón-glicolato sódico, croscarmelosa sódica NF (Aci-Di-Sol ® producida por FMC), copovidona, y crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), y sus combinaciones o sus mezclas. Adecuadamente, la clase de disgregante está presente en el intervalo de aproximadamente 10 a 40%, más preferiblemente aproximadamente 20 a 30% en peso/peso. Se reconoce que se puede usar una sola de estas clases de excipientes modificadores de la disolución, o combinadas como mezclas entre sí, dando como resultado un intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 70% en peso/peso.

Una de dichas combinaciones es hidroxipropil-celulosa y lactosa. En los reactivos adicionales, clasificados generalmente como adyuvantes de polimerización, se incluyen agentes de resistencia, tales como talco. Adecuadamente, los adyuvantes de polimerización están presentes de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% en peso/peso. En otra realización, los adyuvantes de polimerización están presentes de aproximadamente 0 a aproximadamente 5% en peso/peso.

Adecuadamente, en los lubricantes de tratamiento del molde o deslizantes para usar en esta memoria, se incluyen, pero no se limitan, alcohol estearílico, ácido esteárico, monoestearato de glicerilo (GMS), talco, estearato magnésico, dióxido de silicio, ácido silícico amorfo, y sílice pirolizada, y sus combinaciones o sus mezclas. El lubricante actúa principalmente como un promotor del flujo para la composición. Una realización de la presente invención es el uso del alcohol estearílico como un lubricante adecuado. Adecuadamente, se usa en esta memoria una calidad comercial de alcohol estearílico, tal como Crodacol S95 (Croda Oleochemicals). Los materiales lubricantes también deben ser adecuados para la molienda. La cantidad de lubricante presente en la formulación es de aproximadamente 0 a aproximadamente 30% en peso/peso. En otra realización el lubricante está presente de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso/peso. En otra realización el lubricante está presente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15% en peso/peso.

52

Se ha encontrado que el alcohol estearílico actúa como un lubricante de tratamiento del molde, pero no produce deformación del molde, es decir, arrugamiento de la cubierta del compartimento de multidosisación cuando la cubierta blanda caliente se saca del molde. Otro material alternativo que se puede usar como lubricante/promotor del flujo es la lecitina (un producto natural). Adecuadamente, los lubricantes para usar en esta memoria, no introducen ninguna contaminación de ión metálico.

Una realización de la invención es la combinación de alcohol estearílico, al menos un sólido hinchable, y el polímero Eudragit RL100. Opcionalmente, la formulación puede comprender además un tensioactivo, tal como SDS al 2% en peso/peso o menos, o al 1% o menos. El sólido hinchable puede ser el polímero de hidroxipropil-celulosa o una mezcla de hidroxipropil-celulosa.

Los productos finales de esta invención, es decir, las cápsulas y/o los componentes o subunidades pueden incluir adicionalmente materiales en los materiales polímeros de los que están hechos para potenciar la facilidad con la que se pueden soldar entre sí. Las subunidades pueden estar provistas adicionalmente de características estructurales y/o incluir materiales en los materiales polímeros de los que están hechas, para potenciar la facilidad con la que se pueden soldar entre sí, p ej., materiales opacificadores tales como carbón (p.ej. 0,2-0,5%), óxido de hierro u óxido de titanio (p.ej. 0,5-1,0%) para ayudar al polímero a absorber energía láser. Generalmente dichos materiales opacificadores se consideran inocuos.

Por ejemplo, cada una de una pluralidad de subunidades, p ej. los compartimentos de la cápsula, subunidades sólidas, o sus combinaciones, puede comprender el mismo o diferente(s) polímero(s). Por ejemplo, cada una de una pluralidad de subunidades, p. ej. los compartimentos de la cápsula, subunidades sólidas, o sus combinaciones, puede comprender la misma o diferente sustancia fármaco. Por ejemplo, cada subunidad puede comprender la misma sustancia fármaco pero liberar el contenido en el tracto gastrointestinal del paciente a diferente velocidad, en diferentes momentos después de la administración al paciente, o en distintos sitios en el sistema gastrointestinal del paciente. Alternativamente, cada subunidad puede contener una sustancia fármaco diferente, cada una de las cuales se puede liberar a la misma o diferente velocidad o momento después de la administración o sitio en el sistema gastrointestinal del paciente.

Por ejemplo, dos o más subunidades, p ej. dos compartimentos de la cápsula, pueden contener cada una diferentes sustancias fármaco, y/o diferentes formulaciones.

de sustancia fármaco, y/o el mismo fármaco en diferentes formulaciones, de forma que se puede administrar al paciente una combinación de dos o más sustancias fármaco o formulaciones

5 La forma de dosificación de esta invención permite el ensamblado de las subunidades que difieren en su contenido de fármaco y/o características de liberación del fármaco contenido, para proporcionar una forma de dosificación adaptada a los requisitos de administración específicos

10 Las dimensiones y la forma de cada una de las subunidades y por lo tanto de la forma de dosificación ensamblada en conjunto, se pueden determinar por la naturaleza y cantidad de material que va a contener y el modo de administración al que va dirigido y receptores a los que va dirigido. Por ejemplo, una forma de dosificación dirigida a la administración oral puede tener una forma y tamaño similar al de las cápsulas conocidas dirigidas a la administración oral

15 La forma de dosificación es particularmente adecuada para presentar como una forma de dosificación oral que contiene una o más sustancias fármaco adecuadas para la administración oral, y parece que es adecuada para todos los tipos de dichas sustancias fármaco

20 La(s) sustancia(s) fármaco contenida(s) en cualquier compartimento de la cápsula pueden estar presentes en cualquier forma adecuada, p ej en forma de polvo, gránulos, comprimido, microcápsulas, gel, jarabe o líquido, con la condición de que el material de la pared del compartimento de la cápsula sea suficientemente inerte para el contenido líquido de las tres últimas formas. El contenido de los compartimentos, p ej. sustancias fármaco, se puede introducir en los compartimentos por métodos patrón tales como los usados convencionalmente para cargar cápsulas, tales como husillos dosificadores o carga con boquilla

25 Las subunidades pueden diferir entre sí en sus características de liberación del contenido de fármaco, y esto se puede lograr de varias formas. Por ejemplo, una o más subunidades y/o compartimentos de la cápsula pueden ser de liberación sustancialmente inmediata, es decir, liberan su contenido de fármaco sustancialmente inmediatamente después de la ingestión o cuando llegan al estómago. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la disolución, disgregación o rotura de otra forma del polímero de la matriz o del compartimento de la cápsula, para liberar el contenido de fármaco sustancialmente inmediatamente. Generalmente, las subunidades de liberación inmediata preferiblemente se proporcionan como compartimentos de 35 cápsula

Por ejemplo, una o más subunidades sólidas y/o compartimentos de cápsula pueden ser subunidades de liberación sostenida. Preferiblemente, éstas son subunidades sólidas, ya que una matriz voluminosa de polímero es probable que se disuelva o disperse más lentamente para liberar su contenido de fármaco, que una cápsula de pared fina.

Por ejemplo, una o más subunidades sólidas y/o compartimentos de cápsula pueden ser subunidades de liberación en pulsos, por ejemplo, que liberan su contenido de fármaco en un punto predeterminado específico en el sistema gastrointestinal de un paciente. Esto se puede lograr por el uso de materiales polímeros que se disuelven o dispersen sólo en entornos con pH definido, como los polímeros Eudragit® antes mencionados. Por ejemplo, E100 es lábil frente a ácidos.

Por ejemplo, en la forma de dosificación de compartimento de cápsula-conector-compartimento de cápsula antes descrita, un compartimento de la cápsula puede ser de liberación inmediata de forma eficaz y el otro puede ser de liberación sostenida, retardada o en pulsos. Para lograr esto, por ejemplo un compartimento de la cápsula puede estar hecho de materiales polímeros que hacen que el compartimento de la cápsula libere su contenido de fármaco en el estómago o parte superior del tracto digestivo, y el conector (que actúa como cierre para el segundo compartimento) y el propio segundo compartimento pueden estar hechos de materiales, p ej los polímeros entéricos antes descritos, que liberan su contenido de fármaco sólo en el entorno intestinal.

La determinación del momento o sitio en el tracto gastrointestinal en el que una subunidad libera su contenido de sustancia fármaco se puede lograr, por ejemplo, por la naturaleza del material de la subunidad, p ej, en una subunidad sólida de matriz polímera o en un material de la pared del compartimento de la cápsula, o en el caso de un compartimento de un extremo que está cerrado mediante un cierre, por la naturaleza del material del cierre. Por ejemplo, las paredes de compartimentos diferentes, p ej, adyacentes, pueden estar hechas de polímeros que son diferentes o bien que difieren en sus características de disolución o disgregación, de forma que dotan a los diferentes compartimentos de diferentes características de liberación del fármaco. Igualmente, por ejemplo, el material de la matriz polímera de diferentes subunidades sólidas, p ej adyacentes, puede estar hecho de polímeros que son diferentes o que difieren en sus características de disolución o disgregación, de forma que dotan a las diferentes subunidades sólidas de diferentes características de liberación del fármaco.

45

Por ejemplo, el material de la matriz, pared o cierre puede ser un polímero que se disuelve o dispersa al pH del estómago para liberar la sustancia fármaco en el estómago. Alternativamente, el material de la pared de los diferentes compartimentos puede diferir de modo que diferentes compartimentos tengan diferentes características de liberación.

Por ejemplo, una subunidad sólida o un compartimento de la cápsula pueden tener respectivamente una matriz o una pared o un cierre que comprende un polímero entérico que se disuelve o dispersa al pH del intestino delgado o grueso, para liberar la sustancia fármaco en el intestino. Dichos polímeros adecuados se han descrito antes, por ejemplo, con referencia al documento US 5 705 189

Adicionalmente o alternativamente, el material de la pared puede diferir en el grosor entre los compartimentos, de forma que los compartimentos con pared más gruesa se rompan más lentamente que los compartimentos con pared más fina

Adicionalmente o alternativamente las paredes de los compartimentos o el cierre puede tener zonas o puntos de fragilidad que se disuelven con preferencia, y por lo tanto pueden determinar el tiempo de comienzo y/o velocidad de liberación del contenido de la sustancia fármaco. Por ejemplo, dichos puntos de fragilidad pueden comprender agujeros, p. ej. pequeños agujeros, p. ej. agujeros perforados con láser en la pared del compartimento o el cierre, estando estos agujeros cerrados y/o cubiertos con una película de un material polímero que se disuelve en un punto predeterminado del tracto digestivo, por ejemplo, un material polímero entérico. Por ejemplo, dichos puntos de fragilidad pueden comprender partes hechas finas en la pared del compartimento de la cápsula durante la operación de moldeo, en el que se forma el compartimento de la cápsula.

Las subunidades pueden tener adicionalmente o alternativamente una superficie u otras características estructurales que modifican sus características de liberación del fármaco. Por ejemplo, las subunidades sólidas pueden estar provistas de cavidades o canales internos para crear una superficie específica grande. Por ejemplo, las subunidades sólidas pueden estar en forma de cilindros huecos, rosquillas, o toroides, cuyas formas se sabe que tienden a la disolución o erosión de primer orden en medio líquido, y por consiguiente tienden a la liberación de primer orden del contenido de fármaco disperso en ellas.

Los agentes, principios activos o fármacos farmacéuticamente aceptables cuando se utilizan en esta memoria, se entiende que incluyen agentes activos que tienen actividad farmacológica para usar en un mamífero, preferiblemente un ser

humano La actividad farmacológica puede ser profiláctica o para el tratamiento de un estado patológico

Cuando se usan en esta memoria, las expresiones "agente activo", "resto de fármaco" o "fármaco" se usan de forma intercambiable

- 5 La solubilidad en agua de un agente activo está definido por la Farmacopea de Estados Unidos Por lo tanto, se abarca en esta invención los agentes activos que satisfacen los criterios de muy soluble, bastante soluble, soluble y poco soluble, como se define en esta memoria

- 10 Las sustancias fármaco adecuadas se pueden seleccionar de una variedad de clases de fármacos conocidos incluyendo, pero sin limitar, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, 15 agentes antivíricos, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores del receptor beta-adrenérgico, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes 20 reguladores de lípidos, relajantes musculares, parasimpatomiméticos, calcitonina y bifosfonatos paratiroideos, prostaglandinas, productos radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes para el tiroides, inhibidores de la PDE IV, inhibidores de NK3, inhibidores de CSBP/RK/p38, antipsicóticos, vasodilatadores y xantinas

- 25 Las sustancias fármaco preferidas incluyen las dirigidas a la administración oral y administración intravenosa Se puede encontrar una descripción de estas clases de fármacos y una lista de las especies dentro de cada clase en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989, cuya descripción se incorpora en su totalidad como referencia en esta memoria Las 30 sustancias fármaco están disponibles en el mercado y/o se pueden preparar por técnicas conocidas en la técnica

- Las mezclas polímeras se pueden seleccionar preferiblemente de polímeros farmacéuticos conocidos Las características fisicoquímicas de estos polímeros, así como el grosor del componente final moldeado por inyección, dictarán el diseño de la 35 forma de dosificación, tal como disolución rápida, liberación inmediata, liberación

57

retardada, liberación modificada tal como liberación sostenida, liberación controlada, o liberación en pulsos, etc

Las mezclas de polímeros se hacen por métodos conocidos para preparar extrusiones de fundido en caliente, en las se alimentan los ingredientes seleccionados en la tolva de alimentación de una máquina de extrusión. El equipamiento adecuado conocido se puede conseguir fácilmente, para producir la extrusión del fundido caliente de las mezclas de esta memoria.

Para producir una cápsula o componente de liberación temprana en una cápsula de multidosificación (tal como en un marco de 2 horas o menos), se puede extruir el polímero Eudragit RL 100 (Rohm) en una cubierta del componente de la pared fina (tal como las indicadas en esta memoria), mezclando con excipientes como se ha indicado en esta memoria. Como se verá en la sección experimental, ahora se ha mostrado que la formulación con un lubricante e hidroxipropil-celulosa, o una mezcla de HPC, produce un componente moldeado por inyección estable, que se puede reproducir de forma fiable y se puede inyectar en el molde con menor alabeo o sin alabeo de la cubierta.

Se han formulado experimentos con Klucel HPC con distintos porcentajes, en el intervalo de 30 a 70%, y se ha ensayado la variación de los tiempos de disolución. Se ha encontrado que las formulaciones que contienen aproximadamente de 26% a 63% de Klucel tienen tiempos de disolución similares (<2 horas) tanto en fluido gástrico simulado como fluidos intestinales simulados.

Para asegurar la liberación uniforme, las formulaciones farmacéuticas incluyen diferentes excipientes hidrófilos. Preferiblemente, el excipiente hidrófilo es uno que no se funde a la temperatura de extrusión, p. ej., la lactosa, sales inorgánicas, HPC, HPMC, tal como Pharmacoat 603 (una HPMC con una temperatura de transición vítrea de 175°C). Como se ha indicado, estos sólidos hinchables están disponibles en el mercado con una serie de categorías por peso molecular, por ejemplo categorías 95K, o 80K de HPC. Un cambio del peso molecular de la HPC por ejemplo, retendría la capacidad de hidratarse de la cubierta, pero la velocidad de hidratación puede ser más lenta, es decir, la velocidad de expansión será menor. Por lo tanto, puede dar como resultado un mayor tiempo de disolución de la cubierta y liberación de los componentes de ella. Se han formulado experimentos con Klucel® HPC con distintos porcentajes, y se ha ensayado la variación de los tiempos de disolución. Se ha encontrado que las formulaciones que contienen de 40 a 70% de Klucel® tienen tiempos de disolución similares.

20

La inclusión de un lubricante, tal como el alcohol estearílico potencia el flujo. También se encuentra que proporciones mayores de alcohol estearílico aumentan la fluidez, permitiendo así el moldeo de paredes más finas. La formulación puede incluir opcionalmente tensioactivos, y agentes disgregantes.

5 **EJEMPLOS**

La invención ahora se describirá con referencia a los siguientes ejemplos, que son simplemente ilustrativos y no se deben considerar una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados; todos los disolventes son de la pureza más alta disponible salvo que se indique lo contrario.

10 **Ejemplo 1**

Fabricación de formas de dosificación farmacéutica de multicomponentes con composiciones polímeras farmacéuticamente aceptables como se describen en esta memoria.

15 El ejemplo 1 describirá un procedimiento general usado para moldear las diferentes cápsulas de multicomponentes y subunidades adecuadas. A continuación se muestran y describen composiciones farmacéuticas adicionales.

Producto número	Material	% peso/peso
1	Copolímero de metacrilato amónico (Eudragit RL100)	25,0
2	Hidroxipropil-celulosa (Klucel GF)	50,0
3	Monohidrato de lactosa	13,0
4.	Alcohol estearílico, molido	12,0
	Total	100,0

Usando un mezclador adecuado, mezclar juntos:

- 20 Producto 2 Hidroxipropil-celulosa (Klucel GF)
 Producto 3. Monohidrato de lactosa
 Producto 4. Alcohol estearílico, molido

para formar una mezcla en polvo homogénea.

25 Disponer una extrusora corrotatoria por dos tornillos de fundido caliente tanto con un alimentador de pellets como con un alimentador de polvo, con un equipamiento de enfriamiento de filamento y un granulador. Ajustar el molde seleccionado en la máquina de moldeo por inyección. Los siguientes son ejemplos de parámetros de procesamiento.

Extrusora:

- | | | |
|---|---|-----------------------------------|
| | Velocidad del tornillo | 150 rpm (intervalo 100 – 500 rpm) |
| | Temperatura de la zona 1 (zona de alimentación) | 50°C (intervalo 30 - 75°C) |
| | Temperatura de la zona 2 | 95°C (intervalo 85 - 130°C) |
| | Temperatura de la zona 3 | 100°C (intervalo 90 - 135°C) |
| 5 | Temperatura de la zona 4 | 110°C (intervalo 95 - 140°C) |
| | Temperatura de la zona 5 | 115°C (intervalo 100 - 145°C) |
| | Temperatura de la boquilla del filamento | 120°C (intervalo 105 - 150°C) |
| | Alimentador de pelets | 0,25 kg/hora (0,2 - 1,8 kg/hora) |
| | Alimentador de polvo | 0,75 kg/hora (0,2 - 1,8 kg/hora) |
- 10 Equipamiento de enfriamiento del filamento Adecuado para la velocidad de extrusión usada
- Granulador. Adecuado para la velocidad de extrusión usada
- Moldeadora de inyección: Tiempos de inyección/enfriamiento adecuados, temperatura y presión de inyección, dependientes del tipo de máquina y formulación del pelet
- 15 del pelet
- Precalentar la extrusora a la temperatura adecuada Precargar el alimentador de pelets con el copolímero de metacrilato amónico (Eudragit RL100) y el alimentador de polvo con la mezcla Poner en marcha la rotación de los tornillos de la extrusora y después poner en marcha los dos alimentadores Tratar el filamento extruido por el
- 20 equipamiento de enfriamiento al granulador y recoger los pelets formados
- Introducir los parámetros de la máquina adecuados y precalentar la moldeadora de inyección Cargar la tolva con los pelets y moldear las unidades de multicomponentes
- Se han preparado ejemplos o realizaciones adicionales de este ejemplo usando
- 25 las mismas etapas de procedimiento, pero con diferentes formulaciones como se muestra a continuación
- Las cubiertas resultantes de estos ejemplos se sueldan entre sí con una unidad conectora, como se ha descrito previamente en esta memoria, y tienen una composición que comprende Eudragit 4135F, hipromelosa al 10% (HPMC) -
- 30 Pharmacoat 603, Shin-etsu Chemical Company, y alcohol estearílico al 12%, usando una fuerza de soldadura máxima. Salvo que se indique lo contrario, una soldadura patrón para cubiertas de RL100 es -2,5 mm, amplitud 100%
- En relación con el grosor de la cubierta, si no se hace referencia al grosor de la pared, la cubierta es de 0,5 mm de grosor
- 35 Las cápsulas soldadas, cuando fue posible se ensayaron usando un aparato de

disolución USP2 o USP3

Ejemplo 2.

Formulación **% en peso/peso**

5	Eudragit RL100	25,00
	Klucel GF	50,00
	Lactosa	13,00
	Alcohol estearílico	12,00

Condiciones del procedimiento

10 Extrusión/moldeo por inyección Extrusión - 1 kg/h temperatura de la boquilla 120°C, tornillo 150 rpm, par de torsión 46%, presión de la boquilla 5 bar, Moldeo por inyección – parcialmente cargado 2/4, sección de la pared de las cubiertas 0,5 mm, moldeos completos de otros husillos, temperatura de la sonda 185°C.

Observaciones adicionales de la cubierta: muchas cubiertas agrietadas o
15 moldeadas de forma incompleta, y había una línea de soldadura del polímero en todas las cubiertas. También había un grado alto de rotura en la soldadura

Ensayo de disolución usando USP 2, de cubiertas de cápsula de 0,5 mm que
contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,50 mm, un experimento al 100% a 50
rpm en SGF a pH 1, usando perforadoras de disco demostró un perfil de liberación
20 bastante reproducible y tenía un intervalo de desprendimiento de 34-64 minutos para 6
muestras ensayadas

Ejemplo 3.

Formulación **% en peso/peso**

25	Eudragit RL100	35,00
	Klucel EF	40,00
	Lactosa	13,00
	Alcohol estearílico	12,00

Condiciones del procedimiento

30 Extrusión/moldeo por inyección: Extrusión - 1,1 kg/h temperatura de la boquilla 110°C, tornillo 200 rpm, par de torsión 53%, presión de la boquilla 2 bar, Moldeo por inyección - grietas en 1/4 de las cubiertas de sección de pared de 0,5 mm, moldeos completos de otros husillos, temperatura de la sonda 175°C.

Ensayo de disolución usando USP 2, de cubiertas de cápsula de 0,5 mm que
35 contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,50 mm; un experimento al 100% a 75

Ejemplo 4.									
5	<table> <tr> <th>Formulación</th><th>% en peso/peso</th></tr> <tr> <td>Eudragit RL100</td><td>25,00</td></tr> <tr> <td>Klucel EF</td><td>63,00</td></tr> <tr> <td>Alcohol estearílico</td><td>12,00</td></tr> </table>	Formulación	% en peso/peso	Eudragit RL100	25,00	Klucel EF	63,00	Alcohol estearílico	12,00
Formulación	% en peso/peso								
Eudragit RL100	25,00								
Klucel EF	63,00								
Alcohol estearílico	12,00								
10	Condiciones del procedimiento Extrusión/moldeo por inyección Extrusión - 1,2 kg/h temperatura de la boquilla 110°C, tornillo 200 rpm, par de torsión 35%, presión de la boquilla 1 bar, Moldeo por inyección – cubiertas de sección de pared de 0,5 mm satisfactorias, pequeña línea de soldadura en algunas cubiertas de 0,3 mm, temperatura de la sonda 180°C								
15	Observaciones adicionales de la cubierta: Piezas moldeadas buenas, muy poco agrietamiento. Ensayo de disolución usando USP 2, de cápsulas de 0,5mm , soldadas a –2,50 mm; un experimento al 100% a 50 rpm en SGF pH 1,2, usando perforadoras de disco demostró tiempos de liberación variables de 58 a 100 minutos								
20	En una realización alternativa, usando las cubiertas moldeadas de 0,5 mm de este ejemplo, se añadió un revestimiento de película de Eudragit L30D-55 Se usó una máquina Aeromatic Aerocoater para aplicar el revestimiento con procedimientos patrón, con un revestimiento de película del 6% de aumento de peso. No se ha ensayado el perfil de liberación de las cubiertas revestidas en un								
25	aparato de disolución USP2 o USP3.								

<u>Formulación</u>		<u>% en peso/peso</u>
30	Eudragit RL100	25,00
	Klucel EF	31,50
	Klucel JF	31,50
	Alcohol estearílico	12,00
<u>Condiciones del procedimiento</u>		
35	Extrusión/moldeo por inyección: Extrusión - 1,2 kg/h temperatura de la boquilla 115°C. tornillo 200 rpm; par de torsión 41%. presión de la boquilla 4 bar; Moldeo por	

inyección – cubiertas de sección de pared de 0,5 mm satisfactorias, temperatura de la sonda 185°C.

Observaciones adicionales de la cubierta: Piezas moldeadas muy buenas, las cubiertas están completamente limpias sin agrietamiento o soldadura

5 Ensayo de disolución usando USP 2, de cápsulas de 0,5mm, soldadas a –2,50 mm, un experimento al 100% realizado a 50 rpm en SGF a pH 1,2 usando perforadoras de disco, demostró un intervalo de desprendimiento muy reproducible entre 36–40 minutos para 6 muestras ensayadas

Ejemplo 6:

10	<u>Formulación</u>	<u>% en peso/peso</u>
	Eudragit RL100	25,00
	Klucel EF	50,00
	Lactosa	13,00
15	Alcohol estearílico	12,00

Condiciones del procedimiento

Extrusión/moldeo por inyección se prepararon cubiertas de película de 0,5 mm usando las condiciones indicadas antes, y se revistieron con un revestimiento inferior transparente de Opadry, y después se revistieron con un revestimiento entérico

20 Eudragit L30D-55 El revestimiento se hizo con una máquina Aeromatic Aerocoater y el aumento de peso del revestimiento de película se dividió en dos grupos como sigue A = revestimiento inferior de 1,5% en peso/peso, B = revestimiento entérico de 2,5% en peso/peso, y C = revestimiento entérico de 6,0% en peso/peso.

25 Ensayo de disolución usando USP 3, de cubiertas de cápsulas de 0,5 mm con un revestimiento inferior (A) de 1,5% y un revestimiento entérico (B) de 2,5% que contienen un ingrediente activo, soldadas a –2,60 mm; un experimento al 100% a 10 dpm en SGF pH 1,2 demostró un perfil de liberación que era muy reproducible y tenía un intervalo de desprendimiento de 40-55 minutos para 6 muestras ensayadas.

30 En una realización alternativa, las cubiertas de 0,5 mm de este ejemplo se revistieron con película con un revestimiento inferior transparente de Opadry. El revestimiento se hizo con una máquina Aeromatic Aerocoater, y las cápsulas se dividieron en dos grupos con un aumento de peso del revestimiento de película como sigue A = revestimiento inferior de 3,8% en peso/peso; B = revestimiento inferior de

35 7,0% en peso/peso,

Usando las condiciones del ensayo de disolución de USP3, las cubiertas revestidas con Methocel al 7% del grupo B, soldadas por ultrasonidos a -2,60 mm, amplitud 100%, produjeron perfiles de liberación muy reproducibles entre 45-55 minutos para 6 muestras ensayadas.

- 5 En otra realización alternativa, las cubiertas de 0,5 mm de este ejemplo se revistieron con película con un revestimiento inferior transparente de Opadry y después se revistieron encima con un revestimiento entérico de Eudragit L30D-55. Se usó una máquina Aeromatic Aerocoater, y las cápsulas se dividieron en dos grupos con un aumento de peso del revestimiento de película como sigue. A = revestimiento inferior
10 de 2,5% en peso/peso, B = revestimiento entérico de 7,5% en peso/peso, y C = revestimiento entérico de 10,0% en peso/peso

- Usando las condiciones del ensayo de disolución USP 3, se ensayaron cubiertas de 6 muestras con un revestimiento inferior de 2,5% y un revestimiento entérico L30D55 de 10%, soldadas por ultrasonidos a -2,50 mm, amplitud 100% a 10
15 dpm. Su perfil de liberación se consideró bueno con una liberación reproducible (1 valor fuera) entre 80-125 minutos

- En otra realización alternativa, las cubiertas de 0,5 mm de este ejemplo se revistieron con película con un revestimiento inferior transparente de Opadry usando una máquina Aeromatic Aerocoater. El aumento de peso del revestimiento de película
20 resultante fue el siguiente: A = revestimiento inferior de 1,7% en peso/peso; B = revestimiento entérico de 15,3% en peso/peso, C = revestimiento entérico de 21,3% en peso/peso;

- Ensayo de disolución usando USP 3, de cubiertas de cápsulas de 0,5 mm con un revestimiento inferior (A) de 1,7% y un revestimiento entérico (B) de 15,3% que
25 contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,60 mm; un experimento 100% a 10 dpm en SGF pH 1,2, demostró un perfil de liberación que era muy reproducible y tenía un intervalo de desprendimiento de 160-190 minutos para 6 muestras ensayadas.

- En otra realización alternativa, se revistieron con película cubiertas de 0,3 mm
30 producidas usando esta formulación, con un revestimiento inferior transparente de Opadry, después se revistieron encima con un revestimiento entérico de Eudragit L30D-55 (aproximadamente 24 horas entre las aplicaciones). Se usó una máquina Aeromatic Aerocoater, y el aumento de peso del revestimiento de película fue el siguiente. A = revestimiento inferior de 2,5% en peso/peso, B = revestimiento entérico
35 de 13,3% en peso/peso;

Ensayo de disolución usando USP 3, de cubiertas de cápsulas de 0,3 mm con un revestimiento inferior (A) de 2,5% y un revestimiento entérico (B) de 13,3% que contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,50 mm; un experimento al 100% a 10 dpm en SGF a pH 1,2 (1,5 horas), SIF a pH 5,5 (0,5 horas) y después SIF pH 6,8 (2 horas), demostró liberación en el intervalo de 85-130 minutos para 6 muestras ensayadas

Ejemplo 7

	<u>Formulación</u>	<u>% en peso/peso</u>
10	Eudragit RL100	25,00
	Klucel EF	61,00
	Alcohol estearílico	12,00
	Dióxido de titanio	2,00

Condiciones del procedimiento:

15 Extrusión/moldeo por inyección Extrusión - 1,00 kg/h temperatura de la boquilla 105°C, tornillo 200 rpm, par de torsión 41%, presión de la boquilla 1 bar; Moldeo por inyección – cubiertas con sección de la pared de 0,5 mm satisfactorias; temperatura de la sonda 180°C

20 Ensayo de disolución usando USP 3, de cubiertas de cápsula de 0,5 mm que contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,40 mm, un experimento al 100% a 10 dpm en SGF pH 1,2, demostró un perfil de liberación que era variable y tenía un intervalo de desprendimiento de 34-95 minutos para 6 muestras ensayadas.

Ejemplo 8:

25	<u>Formulación</u>	<u>% en peso/peso</u>
	Eudragit RL100	24,00
	Klucel EF	50,00
	Alcohol estearílico	12,00
30	Ácido succínico	13,00

Condiciones del procedimiento

Extrusión/moldeo por inyección Extrusión - 1,00 kg/h temperatura de la boquilla 110°C, tornillo 200 rpm, par de torsión 46%, presión de la boquilla 1 bar, filamento "vítreo" liso Moldeo por inyección – 0,5 mm; adherencia persistente en las cavidades

35 No se intentó una cubierta de 0,3 mm.

Ejemplo 9

	<u>Formulación</u>	<u>% en peso/peso</u>
	Eudragit RL 100	24,00
	Klucel EF	50,00
5	Lactosa	13,00
	Alcohol estearílico	12,00
	SDS	1,00

Condiciones del procedimiento:

Extrusión/moldeo por inyección: Extrusión - 0,73 kg/h temperatura de la boquilla 110°C, tornillo 200 rpm, par de torsión 41%, presión de la boquilla 2 bar, Moldeo por inyección – cubiertas de 0,5 mm satisfactorias con sonda a 150°C.

No se ha ensayado el perfil de liberación de las cubiertas de este ejemplo en una máquina de disolución USP2 o USP3

Ejemplo 10

15	<u>Formulación</u>	<u>% en peso/peso</u>
	Eudragit RL100	21,60
	Eudragit RS100	2,40
	Klucel EF	32,00
20	Klucel JF	32,00
	Alcohol estearílico	12,00

Condiciones del procedimiento.

Extrusión/moldeo por inyección: Extrusión - 1,5 kg/h, temperatura de la boquilla 120°C, tornillo a 150 rpm, par de torsión 38% ; Moldeo por inyección – cubiertas de 0,5 mm satisfactorias con sonda a 180°C, adherencia ocasional en el molde.

Ensayo de disolución usando USP 2, de cubiertas de cápsula de 0,5 mm que contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,50 mm; un experimento al 100% a 75 rpm en SGF a pH 1, usando perforadoras de disco demostraron un perfil de liberación que era muy reproducible y tenían un intervalo de desprendimiento de 34-48 minutos para 6 muestras ensayadas

Ejemplo 11

	<u>Formulación</u>	<u>% en peso/peso</u>
35	Eudragit RL100	2,40

66

Eudragit RS100	21,60
Klucel EF	32,00
Klucel JF	32,00
Alcohol estearílico	12,00

5 **Condiciones del procedimiento**

Extrusión/moldeo por inyección Extrusión - 1,5 kg/h, temperatura de la boquilla 120°C, tornillo a 153 rpm, par de torsión 35%., Moldeo por inyección – cubiertas de 0,5 mm satisfactorias con sonda a 180°C; adherencia ocasional en el molde.

10 Ensayo de disolución usando USP 2, de cubiertas de cápsula de 0,5 mm que contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,50 mm; un experimento al 100% a 75 rpm en SGF a pH 1,2, usando perforadoras de disco demostró un perfil de liberación que era bastante reproducible y tenía un intervalo de desprendimiento de 46-50 minutos para 4 muestras, y de 84 y 94 minutos para 2 muestras ensayadas

15 Ensayo de disolución usando USP 3, de cubiertas de cápsula de 0,5 mm que contenían un ingrediente activo, soldadas a -2,45 mm, un experimento al 100% a 10 dpm en SGF a pH 1,2 (1,5 horas) y después SIF a pH 6,8 (4,5 horas) demostró un perfil de liberación que era muy reproducible y un intervalo de desprendimiento de 55-80 minutos para 6 muestras ensayadas.

20 Todas las publicaciones, incluyendo las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan como referencia como si se hubiera indicado de forma específica e individual que cada publicación individual se incorpora como referencia en toda su extensión en esta memoria

25 La anterior descripción describe de forma completa la invención, incluyendo sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones que se describen de forma específica en esta memoria están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción precedente puede usar la presente invención en toda su extensión Por lo tanto, los Ejemplos de esta memoria se deben considerar
30 simplemente como ilustrativos y no como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna forma Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para moldear componentes, que comprende Eudragit RL 100 o RS 100 presentes en una cantidad de aproximadamente 10 a
5 aproximadamente 80% en peso/peso; al menos un excipiente modificador de la
disolución, presente en una cantidad total de aproximadamente 20% a
aproximadamente 70% en peso/peso; un lubricante presente en una cantidad de
aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso/peso, y opcionalmente un
10 tensioactivo presente en una cantidad de 0 a aproximadamente 10%, un plastificante
presente en una cantidad de 0 a aproximadamente 10% en peso/peso, y un agente de
polimerización presente en una cantidad de 0 a aproximadamente 10% en peso/peso

2 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el Eudragit es
RL100
15

3 La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el Eudragit es
RL100 y está presente en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente
50% en peso/peso

20 4 La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el Eudragit
RL100 está presente en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente
40% en peso/peso

25 5 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo
está presente en una cantidad menor que 2% en peso/peso

6 La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el tensioactivo
es dodecil-sulfato sódico o es un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de
propileno
30

7 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el lubricante es
alcohol estearílico, monoestearato de glicerol (GMS), talco, estearato magnésico,
dióxido de silicio, ácido silícico amorfo, o sílice pirolizada, y sus combinaciones o
mezclas
35

8 La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a 30% en peso/peso

5 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el lubricante es alcohol estearílico.

10 10 La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el alcohol estearílico está presente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15% en peso/peso.

11 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el lubricante es alcohol estearílico

15 12 La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el alcohol estearílico está presente de aproximadamente 10 a aproximadamente 15% en peso/peso

20 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente modificador de la disolución es un sólido hinchable.

25 14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el sólido hinchable es un derivado celulósico de etil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa; hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, u otro derivado de hidroxilaquil-celulosa, y sus combinaciones o mezclas

15 La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el sólido hinchable es al menos uno de hidroxipropil-celulosa o hidroxipropilmetil-celulosa, y una de sus combinaciones o mezclas.

30 16 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente modificador de la disolución está compuesto de una mezcla de polímeros de hidroxipropil-celulosa, teniendo cada uno un peso molecular diferente, presente en una cantidad total de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% en peso/peso

35 17 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la mezcla de

polímeros de hidroxipropil-celulosa es Klucel EF y Klucel JF, o Klucel EF, EJ y GF, o Klucel JF y GF

18 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente
5 modificador de la disolución es un azúcar no reductor, un soluto de bajo peso molecular, o una carga soluble en agua

19 La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en la que los solutos
de bajo peso molecular o azúcares son xilitol, manitol, lactosa, almidón, o cloruro
10 sódico, o sus combinaciones o mezclas

20 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el excipiente modificador de la disolución es un disgregante.

15 21. La composición de acuerdo con la reivindicación 20, en la que el disgregante es almidón-glicolato sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), copovidona, polivinilpirrolidona; y sus combinaciones o mezclas.

20 22 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el plastificante es citrato de trietilo (TEC), citrato de tributilo, acetil-citrato de trietilo (ATEC), acetil-citrato de tributilo (ATBC), ftalato de dibutilo, sebazato de dibutilo (DBS), ftalato de dietilo, vinilpirrolidona, triacetato de glicol, polietilenglicol, monolaurato de polioxietilen-sorbitán, propilenglicol, o aceite de ricino; y sus combinaciones o mezclas

25 23 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agente de polimerización es el talco.

24 La composición de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el agente de
30 polimerización está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso/peso

25 25 La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende un potenciador de la absorción.

2

26 La composición de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el potenciador de la absorción es chitosán, lecitina, lectina, un éster de ácido graso y sacarosa, Vitamina E-TPGS, y sus combinaciones o mezclas

5 27. Una composición farmacéutica para componentes moldeados que comprende Eudragit RL 100 presente en una cantidad de aproximadamente 15 a 50% en peso/peso, un lubricante que es alcohol estearílico, y al menos un excipiente modificador de la disolución que es una hidroxipropil-celulosa.

10 28 La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la que la hidroxipropil-celulosa es una mezcla de hidroxipropil-celulosas que tienen diferentes pesos moleculares

15 29 La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que la mezcla de hidroxipropil-celulosa es Klucel EF y Klucel JF.

30. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 17, en la que la mezcla de hidroxipropil-celulosa es Klucel JF y Klucel GF

20 31. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 17, en la que la mezcla de hidroxipropil-celulosa es Klucel EF y Klucel GF.

25 32. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en la que la mezcla de hidroxipropil-celulosa tiene igual % en peso/peso.

33 La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 32, en la que la mezcla de hidroxipropil-celulosa es aproximadamente 32% en peso/peso de cada componente

30 34 La composición de acuerdo con la reivindicación 27, en la que la HPC está presente en una cantidad de aproximadamente 50% en peso/peso

35 35 La composición de acuerdo con la reivindicación 27, que además comprende un agente con efecto de mecha

36 La composición de acuerdo con la reivindicación 35, en la que el agente con efecto de mecha es lactosa.

5 37 La composición de acuerdo con la reivindicación 36, en la que la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente 13% en peso/peso

38. La composición farmacéutica para cubiertas de cápsula moldeadas que comprende

#	Formulaciones	% peso/peso
1	Eudragit RL100 Klucel GF Lactosa Alcohol estearílico	25,00 50,00 13,00 12,00
2	Eudragit RL100 Klucel EF Lactosa Alcohol estearílico	35,00 40,00 13,00 12,00
3	Eudragit RL100 Klucel EF Alcohol estearílico	25,00 63,00 12,00
4	Eudragit RL100 Klucel EF Klucel JF Alcohol estearílico	25,00 31,50 31,50 12,00
5.	Eudragit RL100 Klucel EF Lactosa Alcohol estearílico	25,00 50,00 13,00 12,00
6.	Eudragit RL100 Klucel EF Alcohol estearílico Dióxido de titanio	25,00 61,00 12,00 2,00
7	Eudragit RL100 Klucel EF Alcohol estearílico Ácido succínico	24,00 50,00 12,00 13,00
8	Eudragit RL100 Klucel EF Lactosa Alcohol estearílico SDS	24,00 50,00 13,00 12,00 1,00
9	Eudragit RL100 Eudragit RS100 Klucel EF Klucel JF Alcohol estearílico	21,60 2,40 32,00 32,00 12,00
10	Eudragit RL100 Eudragit RS100 Klucel EF Klucel JF Alcohol estearílico	2,40 21,60 32,00 32,00 12,00

39 Una cubierta, conector o espaciador de cápsula moldeado por inyección, que tiene una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38

5 40 Una cubierta, conector o espaciador de cápsula moldeado por inyección de multicomponentes, que tiene una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38

10 41 Una cubierta, conector o espaciador de cápsula moldeado por inyección de multicomponentes y soldado, que tiene una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38

42 Una forma de dosificación farmacéutica de multicomponentes que comprende una pluralidad de subunidades, seleccionándose cada subunidad de

15 a) un compartimento de cápsula que contiene sustancia fármaco que es soluble o disgregable en el entorno gastrointestinal de un paciente, para liberar la sustancia fármaco contenida en el compartimento de la cápsula, y

b) una matriz sólida que comprende Eudragit RL100 o RS100 presente en una cantidad de aproximadamente 15 a 80% en peso/peso, al menos una hidroxipropil-celulosa presente en una cantidad de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso/peso y que contiene una sustancia fármaco, siendo el polímero soluble, dispersable o disgregable en el entorno gastrointestinal de un paciente, para liberar la sustancia fármaco contenida en la matriz sólida, y en la que al menos antes de administrar a un paciente, las subunidades son soldadas entre sí en una forma de dosificación ensamblada

20 25

43 Una forma de dosificación farmacéutica de multicomponentes de acuerdo con la reivindicación 42, en la que la matriz sólida también comprende un lubricante presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 25% en peso/peso

30

44 Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 42, en la que al menos una de las subunidades es un compartimento de cápsula que contiene sustancia fármaco que tiene una pared con un grosor en el intervalo de 0,1 - 0,8 mm

35

45 Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 42, en la que al menos una de las subunidades es una subunidad de liberación sustancialmente inmediata

RESUMEN

La presente invención se dirige a nuevas composiciones polímeras farmacéuticamente aceptables adecuadas para moldear por inyección formas de dosificación farmacéuticas de un componente o de multicomponentes que comprenden una pluralidad de subunidades que contienen sustancia fármaco, que son compartimentos de cápsula y/o subunidades sólidas que comprenden una matriz sólida de un polímero que contiene una sustancia fármaco, estando las subunidades conectadas entre sí en la forma de dosificación ensamblada por una soldadura entre las partes de la forma de dosificación ensamblada

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
DARA L. DINNER
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWDELAND ROAD, P O BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis 1)

Applicant's or agent's file reference		Date of mailing (day/month/year)
PU60746		07 JUN 2005
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below		
International application No	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US05/08147	11 March 2005 (11 03 2005)	12 March 2004 (12 03 2004)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC		
IPC(7) A61K 9/48 and US CI 424/451, 452, 463		
Applicant		
SMITHKLINE BEECHAM PLC		

1 This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No II Priority
- ☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn. ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-8300	Authorized officer Humera N Sheikh Telephone No. (571) 272-1600
---	---

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (January 2004)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/08147

Box No. I Basis of this opinion

1 With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))

2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ in written format
☐ in computer readable form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in international application as filed
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished

4 Additional comments

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US03/08147

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Claims 1-45	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-45	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-45	YES
	Claims NONE	NO

2 Citations and explanations.

Claims 1-45 meet the criteria of PCT Article 33(2)-33(3) since the prior art does not disclose nor fairly suggest a pharmaceutical composition comprising a combination of the instant ingredients in the amounts recited.

Claims 1-45 meet the criteria of PCT Article 33(4) since the claimed system has industrial applicability in pharmaceutical applications

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

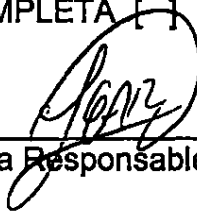
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha Sept 8 de 2006.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

06/170 80
1

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-090486-00000-0000
Fec 2006-09-08 17:13:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYR
Eve 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 78

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

12/10/06

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.



SOLICITANTE (71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Dirección: 980 Great West Road, Brentford,
Middlesex TW8 9GS, Reino Unido

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996Bta
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/008147

Fecha Marzo 11, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/089726

Fecha Septiembre 29, 2005



Título (54) FORMULACIONES FARMACÉUTICAS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/48

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 12, 2004

(31) Número de Solicitud

60/552.499



Comprobante de pago No. 06-68.383

Fecha Septiembre 6, 2006

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para moldear componentes, que comprende Eudragit RL 100 o RS 100 presentes en una cantidad de aproximadamente 10 a
5 aproximadamente 80% en peso/peso; al menos un excipiente modificador de la
disolución, presente en una cantidad total de aproximadamente 20% a
aproximadamente 70% en peso/peso; un lubricante presente en una cantidad de
aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso/peso; y opcionalmente un
10 tensioactivo presente en una cantidad de 0 a aproximadamente 10%, un plastificante
presente en una cantidad de 0 a aproximadamente 10% en peso/peso, y un agente de
polimerización presente en una cantidad de 0 a aproximadamente 10% en peso/peso.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el Eudragit es
15 RL100.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el Eudragit es
RL100 y está presente en una cantidad de aproximadamente 15 a aproximadamente
50% en peso/peso

20 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el Eudragit
RL100 está presente en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente
40% en peso/peso.

25 5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tensioactivo
está presente en una cantidad menor que 2% en peso/peso.

30 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el tensioactivo
es dodecil-sulfato sódico o es un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de
propileno.

35 7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el lubricante es
alcohol estearílico, monoestearato de glicerol (GMS), talco, estearato magnésico,
dióxido de silicio, ácido silícico amorfo, o sílice pirolizada; y sus combinaciones o
mezclas

81

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

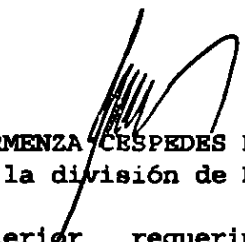
REFERENCIA	Radicación No.	6 90486
	Solicitud internacional	PCT/US2005/008147
	Fecha inicio fase nacional	12/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12771

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 03 NOV. 2006
aalvarado