



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21. EXPEDIENTE No.

06-105651

54. TÍTULO

SISTEMA DE RETENCION GASTRICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K9/32 // A61P3/04

71. SOLICITANTE

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO

ACME Plaza, Andheri-Kurla Road, Andheri (East), Mumbai 400 059,
State of Maharashtra, INDIA

74. APODERADO

DRA, MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

25/10/06

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

Dirección: ACME Plaza, Andheri-Kurla Road, Andheri (East), Mumbai 400 059, State of Maharashtra, INDIA

Nacionalidad o Domicilio: Mumbai, Maharashtra, INDIA

Lugar de Constitución: INDIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cuál

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09

Teléfono: 610 74 20 Fax: 610 07 06

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cuál

Número

39'779.654

TPA

70.819 CSJ

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: NITIN BHALACHANDRA DHARMADHIKARI, YASHORAJ RUPSIKH ZALA

Dirección: 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East), Mumbai 400 093, State of Maharashtra, INDIA

Nacionalidad o Domicilio: INDIA

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No.

PCT/IN2005/000091

Fecha

24/03/2005

Publicación Internacional No.

WO 2006/101983 A2

Fecha

03/11/2005

⑥

Título (54)

SISTEMA DE RETENCIÓN GÁSTRICA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K9/32 // A61P 3/04

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

IN

IN

25/03/2004

07/10/2004

384/MUM/2004

1058/MUM/2004

⑨

Comprobante de pago No.

06-69,519

Fecha

Septiembre 8 de 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

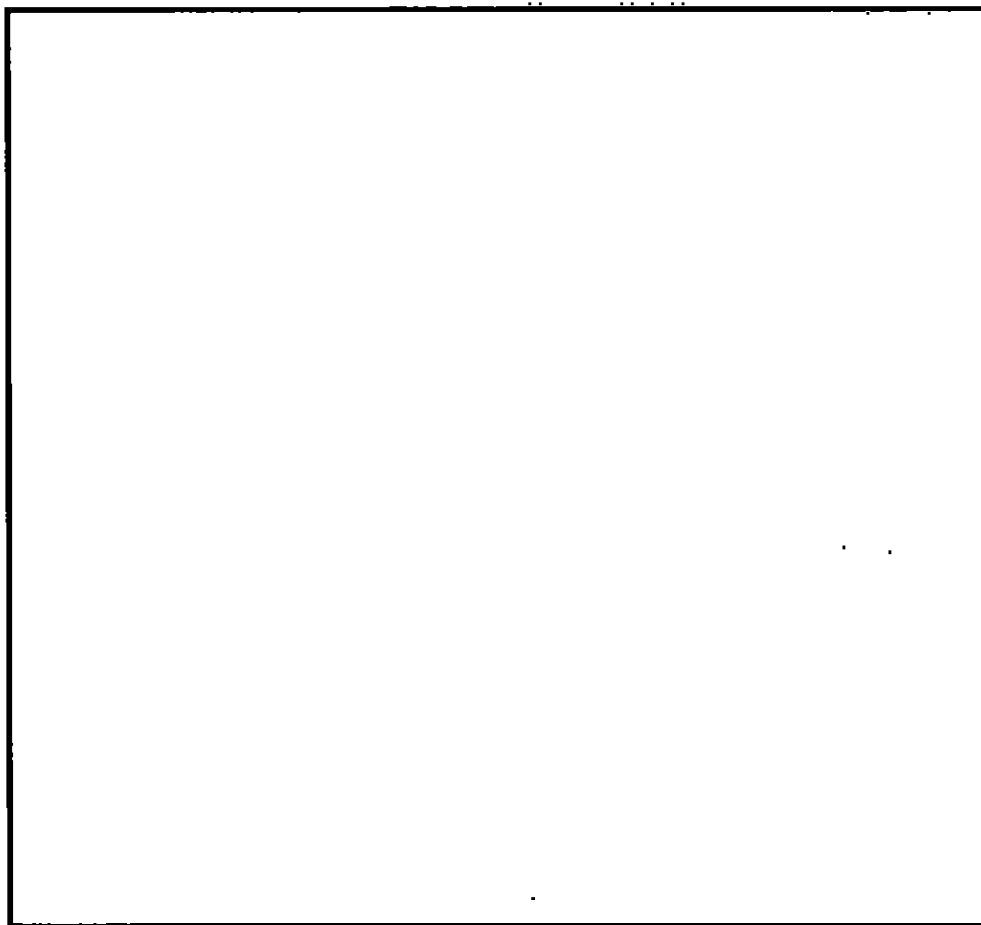
10

Anexos

- | | |
|-------------------------------------|---|
| ☒ | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. |
| ☐ | Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. |
| ☐ | Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor |
| ☐ | Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. |
| ☐ | Declaraciones. |
| ☒ | Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). |
| ☒ | Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos). |
| ☒ | Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). |
| ☒ | Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA. |
| ☐ | De ser el caso, copia del contrato de acceso. |
| ☐ | De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. |
| ☐ | De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. |
| ☐ | Arte final 12x12 |
| ☐ | De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. |
| ☐ | De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. |
| ☒ | Otros Tarjeta Propietario, Tarjeta Temática y Extracto para la Publicación y Formato PCT/IB/306 junto con su traducción al español |

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Mauricio González
C.C. No. 38'779.654 Uesagüén - TPA 70'819 C.S.J.

C.C. No. 39'779.654 Ursprung - TPA 70:819:C.S.J

19 OCT. 2006

6073
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: US-105851- -00000-0000
Fec: 2006-10-19 14:40:51 Dep. 2020 NUECREACIONES
TIZ. 11 PATENTE/VI
EYE: 379 FASENACIONALI
AGI 411 PRESENTACION Folio: 133

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 69,519
FECHA : SEPTIEMBRE 8 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48144709	08/09/2006	3,159,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50000-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

GASTRIC RETENTION SYSTEM

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a novel gastric retention system in the form of a tablet or a capsule coated with an expandable coating, more particularly, with an expandable coating comprising a film-forming polymer and an expandable component.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Gastric retention systems are prepared in different ways. Systems that are capable of swelling and being retained in the gastric environment give a feeling of satiety and can be used in controlling appetite and therefore obesity.

Another subject with a vast amount of work on these systems is the control of drug delivery. The control may be spatial, temporal or both. Controlled drug delivery systems deliver drug to the body so as to establish therapeutically effective blood levels of the active ingredient and once these blood levels are achieved they continue to maintain constant blood levels for long durations by delivering the drug to the body at a slow rate. By avoiding peaks and troughs in blood levels associated with conventional dosage forms, controlled drug delivery systems lower the incidence of adverse effects or side effects. Very importantly controlled drug delivery systems reduce the frequency of dosing leading to convenience to the patient in terms of dosing and compliance to the specified dosage regimens.

It is generally known that the rate at which an oral controlled drug delivery system delivers the drug into the gastrointestinal fluids may not be the same as the rate at which it releases the drug into a test aqueous fluid because the gastrointestinal fluid's pH, composition and agitation intensity change with the specific location of the drug delivery system in the gastrointestinal tract i.e. from the stomach to the colon, fasted versus fed state, type and amount of food ingested, and also due to variations in these factors from individual to individual. In addition, the drug may not be absorbed in the same manner and propensity as we move from the stomach to the colon. Some drugs have an "absorption window" i.e. they are absorbed only from the upper parts of the gastrointestinal tract, whereas there are others whose absorption from the colon is not uniform or complete. Thus, the location of the controlled drug delivery system in the gastrointestinal tract as well as the rate at which the controlled drug delivery system moves from the stomach to the colon represent important factors that need to be considered in the design of an oral controlled drug

delivery system. It is thus known to those skilled in the art that an oral controlled delivery should be designed not only with a control on the rate at which it releases the drug over the drug delivery time period (temporal control) but also a control on the location from which it is delivered (spatial control). The spatial control can be achieved by prolonging the period of retention of the system in the stomach. Gastric retention systems are also beneficial when the drug is effective locally in the stomach. Drugs absorbed in the upper part of the gastrointestinal tract may exhibit variability in absorption due to inter and intra-individual variability in gastric emptying and gastrointestinal motility. This variation in absorption is addressed partly by a gastric retention drug delivery system and may be further addressed by administering a dosage form comprising the drug such that a part of the drug is available as immediate release, and a part is available as sustained or controlled release.

One of the approaches that has been used for achieving spatial control involves increasing the gastric retention of sustained or controlled drug delivery systems by using a composition containing highly swellable polymers in admixture with a gas-generating agent to form systems that are large in size as well as capable of floating on gastric fluids. It has now become well recognized by those particularly skilled in the art that systems containing swellable polymers will instantly float on gastric fluids because the gas generated and entrapped within the system decreases the density. Swelling to a large size is an important factor in gastric retention of the system. Solids having a size less than 5 to 7 mm show delayed gastric emptying in fed conditions but they can still be emptied from the stomach because their size is smaller than the pyloric sphincter. Even floating systems of size less than 5 to 7 mm can be emptied if the patient is in supine position. The mean resting pyloric diameter is approx. 13 + 7 mm and it has been reported that dosage forms with a size of approx. 12-18 mm diameter in their expanded state would generally be excluded from the passage of the pyloric sphincter. The system should also be capable of retaining this size in the gastric fluids for long periods under agitational conditions created by gastric motility. Such large intact systems cannot be emptied until the arrival of the interdigestive migrating motor complex at the beginning of the interdigestive phase. The combination of increase in size and floatation results in increased gastric retention of the system. The prior art resulting in this current state of the art is described below.

(A) Swellable gastric retention floating matrix drug delivery systems :

The term "swellable gastric retention floating matrix drug delivery system" herein refers to systems that comprise a drug and an excipient in admixture or in a matrix which is not coated

with a polymer coating or not placed inside a polymer envelope or a pouch, and is capable of swelling and floating. Representative prior art illustrating the development of this type of systems is described below.

- 5 United States Patent No. 4,777,033 ('033 patent, priority date June 11, 1985) assigned to Teijin Limited, discloses an oral sustained release pharmaceutical preparation comprising a lower alkyl ether of cellulose, polyacrylic acid or its pharmaceutically acceptable salt, a drug, and an effective amount of effervescent foaming agent. Tablets made from the composition however still retained major disadvantages in that the tablets did not remain intact when subjected to dissolution testing.
- 10 The disintegrated tablet thus does not attain or maintain a size suitable for long duration of retention in the stomach. This prior art presented the problem that if a large amount of gas generating agent, such as sodium bicarbonate, is used in order to sufficiently reduce density and maintain the lowered density for sufficient length of time for achieving floatation of the system, then tablets formed from the same disintegrated.

15

- United States Patent No. 5,651,985 ('985 patent, priority date Feb 28, 1994) assigned to Bayer AG, claims a pharmacologically active composition comprising a pharmacologically active compound dispersed in a homogenous mixture on the molecular level of polyvinylpyrrolidone and a methacrylic acid polymer having an acidic number between 100 and 1,200 mg of KOH/g of
- 20 polymer solid substance, and optionally a gas-forming additive. With the use of gas-forming additive, the density of the system was reduced on gas generation and the systems were capable of floatation in aqueous medium. The tablets did not disintegrate in an aqueous medium and exhibited marked swelling and high dimensional stability in the swollen state. This dimensional stability was attributed to the non-erodible matrix used in the system. However, the system used
- 25 relatively low quantities of gas generating agent relative to the '033 patent, and it is not known if the dimensional stability of the system can be maintained when higher quantities of the gas generating additive are used.

- United States patent number 5,783,212 ('212 patent, priority date Feb 2, 1996) assigned to
- 30 Temple University claims a controlled release pharmaceutical tablet comprising a first barrier layer comprising a first swellable, erodible polymer, a drug layer comprising a second swellable, erodible polymer, and a second barrier layer comprising a third swellable, erodible polymer, wherein said first and second barrier layers are adapted to swell and to erode faster than said drug layer; said faster swellability and erodibility of said first and third layers adapted to increase drug

delivery from the onset of dissolution. The patent also covers systems wherein at least one of said layers includes a gas-evolving material, which helps the system to float and increases the time of retention of the tablet in the stomach. The patent includes examples wherein the multilayered tablets are obtained by compression and the gas-evolving layer contained relatively larger quantity of the gas-generating agent. All tablets were found to float within about 15 minutes. The examples used polyethylene oxide (PEO) as polymer. Whereas the PEO could retain larger quantity of gas generated by the larger amount of gas generating agent used, the limitation was that the patent exemplified only one polymer that could do so.

- 10 United States patent number 6,261,601 ('601 patent, priority date Sep 17, 1997) assigned to Ranbaxy Laboratories used superdisintegrants in the composition. Superdisintegrants are known to swell to several times their volume, their swellability being superior to conventional hydrogel forming swellable polymers such as those used in the '033 patent. The pharmaceutical composition claimed in the patent comprises a drug, a gas-generating component, a swelling agent, a viscolyzing agent, and optionally a gel-forming polymer. The gas generating agents used were carbonates or bicarbonates. The system used viscolyzing agents to prevent disintegration of the system. The drawback of the system was that in order to prevent disintegration of the system, the amounts of superdisintegrant, viscolyzing agent and gas generating agent were required to be optimized. Simultaneously, it was also required that the amounts of excipients be such that the system acquires buoyancy immediately, attains a large expanded size immediately and maintains these characters for sufficient time over which gastric retention is desired. Achieving all these objectives simultaneously is difficult and the formulator may not always be able to do so. Further, the gellable matrix forms an erodible layer on the surface, whereas the core remains dry. Thus, not all of the gas generating agent in the system reacts with the acid of the system. Hence, the buoyancy of the system is capable of being improved by formulating systems where a significant amount of gas generating agent can react with the acid of the environment.

Other prior art references that utilized swellable gastric retention floatation matrix drug delivery systems include WO 0110419A1, WO 0023045A1, WO 0110417A1, WO 03011255A1 and US 6,861,072.

(B) Gas generating composition in an expandable polymer envelope or pouch :

United States patent number 3,786,813 ('813 patent, priority date Dec 27, 1972) assigned to Alza Corporation, claims a drug delivery device for the controlled and continuous administration of a

drug to an environment of use comprising a hollow expandable closed member having therein self-contained means for expanding the member, the member being affixed to drug delivery means for delivering a drug at a controlled rate over the given period of time. The patent exemplifies systems wherein a gas generating compartment is connected to a balloon such that the gas generated upon contact with the gastric environment causes the balloon to expand, thereby causing the system to float.

United States patent number 4,207,890 ('890 patent, priority date Jan 4, 1977) assigned to McNeilab, claims a drug dispensing device for controlled and prolonged internal administration of a drug comprising (a) a collapsed, expandable, imperforate envelope made of a substantially non-hydratable, body fluid permeable, drug-permeable polymer film; (b) drug metering means containing said drug and retained by said polymer envelope, whereby drug is dispensed at a predetermined rate; and (c) an effective expandable amount of an expandable agent contained within said polymer envelope, the combination of which agent and which drug when in contact with body fluids cause said polymer envelope to expand to a volume such that the device is retained in the environment of use for at least the minimum desired time. The patent claims systems wherein the polymer film is not applied directly onto the surface of the drug-containing core, but is present in the form of an envelope.

United States patent number 4,996,058 ('058 patent, priority date Sep 18, 1987) assigned to Ciba-Geigy Corporation relates to a dosage form consisting of a sachet which is film coated or filled into capsules, the sachet containing a component that expands on contact with gastric juice and an agent capable of releasing carbon dioxide or nitrogen. The patent does not disclose an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film forming polymer and an expandable component on the surface of a tablet or capsule core, or a method for applying such a coating composition on the surface of a tablet or capsule core. We have found that coating compositions using film forming polymer alone when coated on to tablet or capsule cores of the present invention do not provide desirable floatation, swelling and/or integrity of the system.

United States patent number 6,290,989 ('989 patent, priority date Jan 14, 1997) assigned to LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, claims device for the controlled release of active compounds in the gastrointestinal tract with delayed pyloric passage, which device is an improvement over the device of the '890 and '058 patents. The '890 and '058 patents did not provide advice on how the release rate of active compound is to be controlled independently of the permeability of the

polymer film forming the sachet. The '989 patent teaches that the active compound can be incorporated in the form of multiparticulates whose nature and composition provides a means for controlling the rate of release of the active compound. Multiparticulates could be present inside the sachet or embedded in the film forming the sachet.

5

PCT publication number WO 9959637 ('637 patent, priority date May 18, 1998) assigned to LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, relates to a device for the controlled release of active agents in the gastrointestinal tract with a prolonged pylorus passage in the form of a bag which expands when the gas generating component of the system generates gas upon contact with gastric juice.

10

The bag is constructed with a polymer membrane made of a monolayered film which controls the release of an active agent located therein, and thus the system has the drawbacks associated with the systems of the '890 and '058 patents, namely, that the release of the active ingredient cannot be controlled independently of the permeability of the polymer film forming the sachet.

15

United States patent number 6,776,999 ('999 patent, priority date Oct 30, 1998) assigned to LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, claims a swallowable, gastroretentive device, which delays passage of the device through the pylorus of the stomach of an orally ingestible pharmaceutical form and releases at least one pharmaceutically active compound in a controlled manner, said device comprising: (a) a pharmaceutical form which contains at least one pharmaceutically active

20

compound; (b) an expandable component which generates gas on contact with gastric juice; and (c) a polymeric membrane system which totally encompasses components (a) and (b) above and is expandable by the gas generated by (b) upon contact with the gastric juice, whereby the polymeric membrane system comprises at least one member selected from the group consisting of a microporous membrane, a porous membrane and a combination of any of the foregoing with a

25

non-porous polymer film. The patent teaches a device in the form of a sachet, which for the purposes of facilitating administration and handling, can be filled into a container made of physiologically acceptable material, for example into hard gelatin capsules.

30

PCT publication number WO 04032906A1 ('906 patent, priority date Oct 11, 2002) assigned to DepoMed Development Limited, claims a gastro-retentive dosage form of levodopa for oral administration to a patient in need thereof, said dosage form comprising (a) a tablet comprising a therapeutically effective amount of levodopa, a binder, and a pharmaceutically-acceptable gas-generating agent capable of releasing carbon dioxide upon contact with gastric juice, and (b) an expandable, hydrophilic, water-permeable and substantially gas-impermeable, membrane

surrounding the tablet, wherein the membrane expands as a result of the release of carbon dioxide from the gas-generating agent upon contact with the gastric juice, whereby the dosage form becomes too large to pass into the patient's pyloric sphincter. Although the application claims systems wherein the drug-containing core tablet is covered by an expandable, gas-impermeable membrane, the description and examples include systems wherein the drug-containing tablet is introduced into a sachet or pouch made of an expandable, gas-impermeable polyvinyl alcohol membrane. The patent application does not disclose an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film forming polymer and an expandable component on the surface of a tablet or capsule core, or a method for coating such a composition on the surface of a tablet or capsule core.

(C) Gas generating composition coated with polymer film :

United States Patent No. 4,101,650 ('650 patent, priority date Apr 6, 1977) assigned to Zaidan Hojin Biseibutru Kagaku Kenkyu Kai discloses a formulation in which granules containing sodium bicarbonate, lactose and polyvinylpyrrolidone are coated with a layer of hydroxypropyl methylcellulose. These are then further coated with a suspension containing the active ingredient pepstatin and hydroxypropyl methylcellulose to form floating minicapsules of a diameter in the range of 0.1 to 2 mm. The drawback of this system is that the minicapsules are much smaller in size than required for long durations of retention in the stomach. Further, the hydroxypropyl methylcellulose layer on the granules is not an expandable polymer film but a film that gels on contact with an aqueous medium.

United States Patent No. 4,844,905 ('905 patent, priority date Feb 24, 1986) assigned to Eisai Co. discloses granules comprising a drug containing core; a middle gas-generating layer comprising sodium carbonate and organic acid; and an outer coat of an expandable polymer film. Although intended for remaining in the stomach, the granules have the disadvantage of small size. Whereas the coating on the granules works to provide floating granules, we found that when these coatings were used on a tablet or capsule core, the system did not float and the coating disintegrated.

United States patent number 6,284,271 ('271 patent, priority date July 1, 1997) assigned to Astrazeneca AB, claims an effervescent dosage form comprising, as a first component, effervescent excipients and as a separate second component, a plurality of individual units comprising a pharmaceutically active compound and optionally pharmaceutically acceptable excipients wherein each unit is provided with a floating generating system comprising at least two

coating layers, one of which is a gas generating layer and the other layer is a barrier layer enclosing the generated gas, and wherein the first component is separated from the second component by the layers of the floating generating system. The patent exemplifies dosage forms wherein pellets comprising a core comprising the active ingredient were coated with an inner gas
5 generating layer and an outer hydrophobic polymer layer, followed by mixing of the coated pellets with effervescent excipients and compression into a tablet dosage form. The patent does not disclose an expandable coating formed by coating a composition comprising a film forming polymer and an expandable component on the surface of a tablet or capsule core, or a method for coating such a composition on the surface of a tablet or capsule core.

10 None of the prior arts described above disclose or teach a gastric retention drug delivery system wherein a tablet or a capsule core is coated with an expandable coating, or teach a method of preparing such a system using suitable coating compositions. We have surprisingly found systems wherein a tablet or capsule core comprising an agent capable of generating internal pressure are
15 coated with a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components.

OBJECTS OF THE INVENTION

It is an object of the present invention to provide a gastric retention drug delivery system in the
20 form of a coated tablet or capsule coated with an expandable coating, such that most or all of the following desirable objectives are achieved simultaneously :

- the coating allows rapid permeation of water into the core to activate the agent capable of generating internal pressure on the coat
- the core and coat are both capable of expansion
- 25 • either the core or the coat or both may be formulated so as to control the rate of release of the therapeutically active agent
- the system rapidly achieves both buoyancy and a high degree of swelling
- the coating maintains its physical integrity in contrast to known film-forming compositions which may burst or rupture upon generation of internal pressure
- 30 • the coating maintains the original shape of the device upon expansion
- the system may be designed to provide the therapeutically active agent in immediate release form and in modified release form.

It is also an object of the present invention to provide a gastric retention system capable of expanding and floating instantaneously in the gastric environment to give a feeling of satiety for use in control of obesity.

5 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a gastric retention system in the form of a coated tablet or capsule, wherein the coating comprises one or more film-forming polymers and one or more expandable components, the system being capable of achieving floatation rapidly and capable of expanding to a size suitable for retention of the system in the stomach.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a gastric retention system in the form of a coated tablet comprising :

15 (a) a core in the form of a tablet comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and

(b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the tablet core.

The system is capable of achieving floatation rapidly and is expandable to a size suitable for retention of the system in the stomach.

20

The present invention also provides a gastric retention system in the form of a coated capsule, comprising :

(a) a core in the form of a capsule, the core comprising an agent capable of generating internal pressure on the coating, and

25 (b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the capsule core.

The system is capable of achieving simultaneously the dual desirable properties of instantaneous floatation and expandability to a size suitable for retention of the system in the stomach.

30 The gastric retention system of the present invention may or may not include a therapeutically active agent. Gastric retention systems of the present invention that do not include the therapeutically active ingredient are capable of swelling and floating in the gastric environment. Due to its expansion in the stomach, it gives a feeling of satiety, thereby reducing the appetite and thus is useful in control of obesity.

The present invention also provides a gastric retention drug delivery system comprising a therapeutically active agent, which system is useful in providing improved delivery of the therapeutically active agent contained therein. The therapeutically active agent may be present in the core, in the coating or both. The therapeutically active agents that may be used in the gastric retention drug delivery system of the present invention may be selected from the following, viz.

5 alcohol abuse preparations, drugs used for alzheimer's disease, anaesthetics, acromegaly agents, analgesics, antiasthmatics, anticancer agents, anticoagulants and antithrombotic agents, anticonvulsants, antidiabetics antiemetics, antiglaucoma, antihistamines, anti-infective agents, antiparkinsons, antiplatelet agents, antirheumatic agents, antispasmodics and anticholinergic

10 agents, antitussives, carbonic anhydrase inhibitors, cardiovascular agents, cholinesterase inhibitors, treatment of CNS disorders, CNS stimulants, contraceptives, cystic fibrosis management, dopamine receptor agonists, endometriosis management, erectile dysfunction therapy, fertility agents, gastrointestinal agents, immunomodulators and immunosuppressives, memory enhancers, migraine preparations, muscle relaxants, nucleoside analogues, osteoporosis

15 management, parasympathomimetics, prostaglandins, psychotherapeutic agents, sedatives, hypnotics and tranquillizers, drugs used for skin ailments, steroids and hormones.

The core of the gastric retention system of the present invention includes an agent capable of generating internal pressure. The agent generating internal pressure may be selected from gas

20 generating agents, one or more highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof. The gas generating agent used in the core of the gastric retention drug delivery system of the present invention may include a single component that generates gas upon contact with the gastric fluid, or may include a gas generating couple. Gas generating components that may be used in the present invention include solids that liberate gas, especially carbon dioxide or

25 nitrogen, for example under the action of body fluid or the hydrogen ions present therein. Examples include carbonates such as calcium carbonate, bicarbonates such as sodium or potassium bicarbonate, sulfites such as sodium sulfite, sodium bisulfite, or sodium metabisulfite, and the like, ammonium cations or sodium azide or mixtures thereof. These salts may be used alone or in combination with an acid source as a gas generating couple. The acid source may be

30 an edible organic acid, a salt of an edible organic acid, or mixtures thereof. Examples of organic acids that may be used include citric acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, glutamic acid, alginic acid, acrylic acid and their salts, and mixtures thereof. Sodium bicarbonate is used as the preferred gas generating agent. The organic acid may also be a polymer, for example acrylic acid polymers and copolymers such as acrylate polymers

available under the tradenames Carbopol[®], Eudragit[®] L-100-55, Eudragit[®] S-100, Noveon[®] AA1, which react with carbonates or bicarbonates of alkali or alkali earth metal compounds to generate gas. These are generally used as auxiliary acid sources and may also have properties of themselves generating internal pressure by swelling when in contact with an aqueous medium.

5 The gas-generating agent is used in an amount ranging from about 0.5% to about 50% by weight of the core.

Examples of highly swellable polymers that may be used in the present invention as agents capable of generating internal pressure include, but are not limited to, high molecular weight

10 polyethylene oxide, acrylic acid polymers and copolymers having high swellability, acrylic acid copolymer with vinyl glycol, such as those available under the tradename Noveon[®] and the like, and mixtures thereof. The highly swellable polymers may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the core. Examples of superdisintegrants that can be used as the agent capable of generating internal pressure include, but are not limited to, crosslinked

15 sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof. The superdisintegrants may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the core.

The core of the gastric retention system of the present invention may be a compressed tablet

20 obtained by compressing an agent capable of generating internal pressure with pharmaceutically acceptable excipients, and optionally further including a therapeutically active agent, or the core may be a capsule comprising a blend of the agent capable of generating internal pressure with pharmaceutically acceptable excipients, and optionally further including a therapeutically active agent. The core may be homogenous or heterogeneous, i.e. (i) it may be a mixture of the active

25 agent with the agent capable of generating internal pressure, wherein the mixture may be compressed, or (ii) it may be a layered core, wherein the active agent and the agent capable of generating internal pressure are present in two separate layers, further wherein the layers may be laminar or concentric. A capsule or a tablet core may be obtained using conventional methods known to a person skilled in the art. Various punches and dies may be used to obtain the core,

30 such as for example capsule-shaped, standard concave, oval, triangular and other shapes conventionally used in the pharmaceutical art.

The core of the gastric retention system is coated with a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components. Film-forming polymers used

conventionally and known to a person skilled in the art are suitable for use in the coating composition of the present invention. Examples of film-forming polymers that may be used in the present invention include, but are not limited to, cellulose derivatives, acrylic acid polymers and copolymers, polymers of acrylic acid crosslinked with vinyl glycols and mixtures thereof. The film-forming polymer may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 70% by weight of the coating composition.

The present invention also provides a gastric retention system wherein the expandable coating comprises (a) a first coating formed by applying a coating composition comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and (b) a second expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the first coating. Agents that can be used to generate internal pressure, as used in the first coating, are already defined above. The present invention thus provides two types of gastric retention systems – (1) a gastric retention system comprising a tablet or capsule core and an expandable coating comprising a film-forming polymer and one or more expandable components, and (2) a gastric retention system comprising a tablet or capsule core, a first coating comprising an agent capable of generating internal pressure and a second coating comprising a film-forming polymer and one or more expandable components. It may be noted that the expandable coating in the first system is similar to the second coating in the second system, and may be referred to as an outer coat. The first coating of the second system may be referred to as a subcoat. The systems are capable of rapid floatation and expandability to a size suitable for retention of the system in the stomach.

Expandable components that may be used in the outer coat composition are selected from the group comprising gas generating agents, highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof. Gas generating agents that may be used and the amounts in which they may be used are defined herein above. Examples of the highly swellable polymers that may be used in the present invention include:

- highly swellable grades of cellulose ethers such as hydroxy C₁₋₄ alkyl C₁₋₄ alkyl celluloses, carboxyalkyl celluloses, hydroxy C₁₋₄ alkyl celluloses preferably hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, more preferably a high viscosity grade of hydroxyethylcellulose;
- gums of plant, animal, mineral or synthetic origin such as (i) agar, alginates, carrageenan, furocellaran derived from marine plants, (ii) guar gum, gum arabic, gum tragacanth, karaya

gum, locust bean gum, pectin derived from terrestrial plants, (iii) microbial polysaccharides such as dextran, gellan gum, rhamnan gum, welan gum, xanthan gum, and (iv) synthetic or semi-synthetic gums such as propylene glycol alginate, hydroxypropyl guar and modified starches like sodium starch glycolate;

- 5 • acrylic acid polymers and copolymers, such as cross-linked polymer of acrylic acid with vinyl glycol and commonly known as polycarbophils, polymers available under the tradename Carbopol®, and the like;
- a vinyl pyrrolidone polymer such as crosslinked polyvinylpyrrolidone or crospovidone; copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate; or mixtures thereof.

10 The highly swellable polymers may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition. Examples of superdisintegrants that may be used include, but are not limited to, cross-linked polyvinylpyrrolidone, cross-linked sodium carboxymethylcellulose, carboxymethyl starch, sodium carboxymethyl starch, potassium methacrylate-divinylbenzene copolymer, polyvinyl alcohols, amylose, cross-linked amylose, 15 starch derivatives, microcrystalline cellulose and cellulose derivatives, alpha-, beta- and gamma-cyclodextrin and dextrin derivatives. The superdisintegrant may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition. The core is coated to a weight gain of up to about two times the weight of the core with the coating composition. In one embodiment of the present invention, the coating is obtained by using a mixture comprising 20 sodium starch glycolate, sodium bicarbonate, at least one acrylic acid polymer and polycarbophil.

The outer coat composition may further comprise pharmaceutically acceptable excipients such as channel formers selected from water soluble excipients such as mannitol, lactose, halogen salts of alkali and alkaline earth metals, and the like and mixtures thereof. These channel formers may be 25 used in an amount ranging from about 0.5% to about 95% by weight of the coating composition. The coating composition may further comprise pH modifiers such as carbonate and bicarbonate salts of alkali and alkaline earth metal salts, aminosugars such as meglumine, pharmaceutically acceptable acids, and mixtures thereof. These pH modifiers may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 50% by weight of the coating composition. The coating composition 30 may comprise anti-tack agents such as talc, colloidal silica and the like. The anti-tack agents may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 10% by weight of the coating composition. The coating composition may further comprise plasticisers such as Tweens, diethyl phthalate, polyethylene glycols, and the like, and mixtures thereof. These plasticisers may be used in an amount ranging from about 5% to about 20% by weight of the coating composition. The

coating composition may also comprise binders conventionally used in the art. The binders may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 50% by weight of the coating composition.

5 The first coating, or the subcoat as it may be referred to herein, comprises an agent capable of generating internal pressure on the coat. Examples of pharmaceutical excipients that may be used as the agent capable of generating internal pressure, and the amounts in which these may be used are defined herein above. The first coating composition may further comprise a superdisintegrant selected from the group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked
10 polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof. The superdisintegrant may be used in an amount ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the coating composition. The subcoat is coated to a weight gain of about 15% to about 50% by weight of the core. In one embodiment, a mixture of alginic acid, sodium bicarbonate and sodium starch glycolate is used to obtain the subcoat. The first coating may be provided on the core by
15 compression coating, film-coating or dry powder coating technology known to a person skilled in the art.

The outer coat is obtained by coating the tablet or capsule core with a coating composition, which is obtained by mixing the film-forming polymer and the one or more expandable components,
20 such that the expandable component(s) is suspended in a non-solvent vehicle. Alternatively, the core may be coated with a solution or suspension of the film-forming polymer and a dry powder coating of the one or more expandable components using known powder coating technology.

The present invention also provides a novel coating method. The subcoat is deposited on the
25 tablet or capsule core by using a suspension comprising an agent capable of generating internal pressure, such as for example a gas generating couple, in a non-solvent vehicle. The use of a non-solvent vehicle ensures that the gas-generating agent does not start reacting or generating gas while the core is being coated, and until the system contacts an aqueous medium. The outer coat is deposited by using a suspension of the film-forming polymer and one or more expandable
30 components in a non-solvent. The film thus formed is capable of expanding, has exceptional physical strength and is at the same time formed relatively easily. The novel coating method used in the instant invention makes it possible to deposit higher amounts of solids onto the core, which would not have been possible by the conventional film-coating methods known in the art. The novel coating method also makes it possible to use film-forming polymers having a high

molecular weight and polymers having high viscosity. Conventional coating methods make it convenient to use only low molecular weight polymers having moderate to low viscosity. Use of high molecular weight and/or high viscosity polymers have not been known in the art to provide continuous films that are capable of expanding and maintaining their physical integrity for prolonged periods of time under conditions of use. The novel coating method of the present invention is also useful in coating gelatin capsules that have been known in the art to be difficult or impossible to coat. Thus, the present invention provides a novel coating composition and a novel method of coating tablets as well as capsules, which method is capable of depositing a higher amount of solids as compared to conventional coating methods, and yet provide a coated dosage form that is compact. It may be noted that although depositing a higher amount of solids on a core is possible by using methods such as compression coating, the coated dosage form thus obtained is relatively large and may be difficult to swallow.

The system of the present invention may also include various pharmaceutically acceptable excipients, for example disintegrants such as starch, cellulose derivatives, gums, crosslinked polymers and the like; binders such as starch, gelatin, sugars, cellulose derivatives, polyvinyl pyrrolidone and the like; lubricants such as talc, magnesium stearate, calcium stearate, aluminum stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oils, colloidal silicon dioxide, polyethylene glycol, cellulose derivatives such as carboxyalkyl cellulose and its alkali salts, and the like; and mixtures thereof.

The system of the present invention may further include a top coat surrounding the outer coat, wherein the top coat is obtained by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and a therapeutically active agent that is release immediately. The therapeutically active agent in the top coat may be the same as or different from the therapeutically active agent that may be present in the core of the system. The top coat utilizes film-forming polymers known to a person of skill in the art and used conventionally in the pharmaceutical coating art. Additionally, the system may comprise an inert seal coat between the outer coat and the top coat. The seal coat is obtained by applying a coating composition comprising conventional film-forming agents. The seal coat may also be present between the core and the subcoat or outer coat.

The system of the present invention rapidly swells while maintaining its physical integrity in gastrointestinal fluids and does not rupture or burst. A low density is achieved by entrapment of the gas generated by the gas generating agent such that the system floats in gastric fluids. The

swelling and gas entrapment can occur rapidly such that the system, wherein the core is a tablet, is capable of achieving floatation in less than 30 minutes, preferably in less than 15 minutes, when placed in an aqueous medium. The gastric retention system wherein the core is a capsule is capable of floating instantaneously, when placed in an aqueous medium. The gastric retention system of the present invention is capable of swelling to at least twice its original volume in about 30 minutes, when placed in an aqueous medium. The outer coating is expandable in nature and retains its rigidity on expansion, thereby retaining the original shape of the device, even though the core may disintegrate. The swelling, floatation and physical integrity of the outer coat of the system together ensure and increase the time of retention of the system in the gastric milieu.

10

The therapeutically active agent present in the gastric retention drug delivery system of the present invention may be available in immediate release form or in modified release form, or a combination of immediate release form and modified release form. The system may comprise one or more therapeutically active agents. In case of systems that provide controlled release of the therapeutically active agent(s), a pharmaceutically acceptable release rate controlling excipient is present in admixture with the therapeutically active agent(s). The term "in admixture with" as used herein includes a physical mixture of the rate controlling excipient with the active agent in the core, as well as a rate controlling membrane covering a therapeutically active agent composition. For example, the therapeutically active agent may be in the form of controlled release multiparticulates, i.e. in the form of granules, pellets, beads or minipills comprising the therapeutically active agent in admixture with one or more release rate controlling excipients. The multiparticulates may be present in the core or in the coating of the gastric retention drug delivery system of the present invention. The multiparticulates are useful in providing independent control for release of the therapeutically active agent, and also provide isolation of the therapeutically active agent from incompatible excipients. The rate controlling excipients used in the present invention are those that are known to a person skilled in the art and conventionally used.

20

25

The present invention may be summarized as follows –

A1. A gastric retention system in the form of a coated tablet comprising :

30

- (a) a core in the form of a tablet comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
- (b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the tablet core.

- B1. A gastric retention system as described in A1, wherein the agent capable of generating internal pressure is selected from a group comprising gas generating agents, highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof.
- C1. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as described in
5 B1 and one or more therapeutically active agents.
- D1. A gastric retention drug delivery system as described in C1, wherein the therapeutically active agent is present in the core or the coating or both.
- E1. A gastric retention drug delivery system as described in D1, wherein the therapeutically active agents present in the core and the coating are same or different.
- 10 F1. A gastric retention system as described in B1, wherein the agent capable of generating internal pressure is a gas generating agent selected from a group comprising carbonates, bicarbonates, sulfites, ammonium cations, sodium azide and mixtures thereof.
- G1. A gastric retention system as described in F1, wherein the gas generating agent is present in an amount ranging from about 0.5% to about 50% by weight of the core.
- 15 H1. A gastric retention system as described in F1, wherein the agent capable of generating internal pressure is sodium bicarbonate.
- I1. A gastric retention system as described in F1, wherein the agent capable of generating internal pressure further comprises an acid source selected from a group comprising organic acids such as citric acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid,
20 ascorbic acid, glutamic acid, alginic acid, acrylic acid or their salts, acrylic acid polymers and copolymers and mixtures thereof.
- J1. A gastric retention system as described in B1, wherein the agent capable of generating internal pressure is a superdisintegrant selected from a group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion
25 exchange resins and mixtures thereof.
- K1. A gastric retention system as described in J1, wherein the superdisintegrant is present in an amount ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the core.
- L1. A gastric retention system as described in B1, wherein the agent capable of generating internal pressure is a highly swellable polymer selected from a group comprising high
30 molecular weight polyethylene oxide, acrylic acid polymers and copolymers having high swellability, acrylic acid copolymer with vinyl glycol, and the like and mixtures thereof.
- M1. A gastric retention system as described in L1, wherein the highly swellable polymer is present in an amount ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the core.

- N1. A gastric retention system as described in A1, wherein the coating comprises film-forming polymer selected from the group comprising cellulose derivatives, acrylic acid polymers and copolymers, polymers of acrylic acid crosslinked with vinyl glycols and mixtures thereof.
- O1. A gastric retention system as described in N1, wherein the film-forming polymer is used in an amount ranging from about 0.5% to about 70% by weight of the coating composition.
- P1. A gastric retention system as described in A1, wherein the expandable component is selected from an agent capable of generating gas, a highly swellable polymer, a superdisintegrant and mixtures thereof.
- Q1. A gastric retention system as described in P1, wherein the agent capable of generating gas is selected from a group comprising carbonates, bicarbonates, sulfites, ammonium cations, sodium azide and mixtures thereof.
- R1. A gastric retention system as described in Q1, wherein the agent capable of generating gas further comprises an acid source selected from a group comprising organic acids such as citric acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, glutamic acid, alginic acid, acrylic acid or their salts, and mixtures thereof.
- S1. A gastric retention system as described in Q1, wherein the agent capable of generating gas is present in an amount ranging from about 0.5% to about 30% by weight of the coating composition.
- T1. A gastric retention system as described in Q1, wherein the agent capable of generating gas is sodium bicarbonate.
- U1. A gastric retention system as described in T1, wherein the coating further comprises alginic acid.
- V1. A gastric retention system as described in P1, wherein the highly swellable polymer is selected from a group comprising cellulose derivatives, acrylic acid polymers and copolymers, polymers of acrylic acid crosslinked with vinyl glycols and mixtures thereof.
- W1. A gastric retention system as described in V1, wherein the highly swellable polymer is present in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition.
- X1. A gastric retention system as described in P1, wherein the superdisintegrant is selected from a group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof.
- Y1. A gastric retention system as described in X1, wherein the superdisintegrant is present in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition.

- Z1. A gastric retention system as described in P1, wherein the expandable component is a mixture comprising at least one acrylic acid polymer, sodium starch glycolate, sodium bicarbonate, and polycarbophil.
- A2. A gastric retention system as described in A1, wherein the coating composition is coated to a weight gain of up to two times the weight of the core.
- B2. A gastric retention drug delivery system as described in C1, wherein one or more therapeutically active agents is present in an immediate release form and/or in a modified release form to provide an immediately releasing dose of one or more of the therapeutically active agents, and/or a modified release dose of the same or different therapeutically active agent(s).
- C2. A gastric retention system as described in A1, wherein the system has a floatation time of less than 30 minutes, when placed in an aqueous medium.
- D2. A gastric retention system as described in C2, wherein the system has a floatation time of less than 15 minutes, when placed in an aqueous medium.
- E2. A gastric retention system as described in A1, wherein the system is capable of swelling to at least about twice its original volume in about 30 minutes, when placed in an aqueous medium.
- F2. A gastric retention system in the form of a coated tablet as described in A1, wherein the expandable coating comprises :
- (a) a first coating formed by applying a coating composition on the tablet core comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
 - (b) a second coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the first coating.
- G2. A gastric retention system as described in F2, wherein the agent capable of generating internal pressure in the first coating is selected from a group comprising gas generating agents, highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof.
- H2. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as described in G2 and one or more therapeutically active agents.
- I2. A gastric retention system as described in G2, wherein the first coating composition further comprises a superdisintegrant selected from a group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof.
- J2. A gastric retention system as described in G2, wherein the first coating composition is coated to a weight gain of about 15% to about 50% by weight of the core.

- K2. A gastric retention system as described in G2, wherein the second coating composition is coated to a weight gain of up to two times the weight of the core coated with the first coating.
- L2. A gastric retention drug delivery system as described in C1, wherein the system further comprises a top coating comprising a film-forming polymer and a therapeutically active agent
5 that is released immediately.
- M2. A gastric retention drug delivery system as described in H2, wherein the system further comprises a top coating comprising a film-forming polymer and a therapeutically active agent that is released immediately
- N2. A gastric retention drug delivery system as described in C1, wherein the system further
10 comprises a therapeutically active agent in the form of particles embedded in the coating.
- O2. A gastric retention drug delivery system as described in C1, wherein the system further comprises controlled release multiparticulates comprising one or more therapeutically active agents.
- P2. A gastric retention drug delivery system as described in O2, wherein the multiparticulates may
15 be present in the core, in the coating or both.
- Q2. A gastric retention system as described in A1, wherein the expandable coating is such that it maintains the original shape of the system upon expansion.
- R2. A gastric retention system in the form of a coated capsule, comprising :
- (a) a core in the form of a capsule, the core comprising an agent capable of generating
20 internal pressure on the coating, and
- (b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the capsule core.
- S2. A gastric retention system as described in R2, wherein the agent capable of generating internal pressure is selected from a group comprising gas generating agents, highly swellable
25 polymers, superdisintegrants and mixtures thereof.
- T2. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as described in S2 and one or more therapeutically active agents.
- U2. A gastric retention drug delivery system as described in T2, wherein the therapeutically active agent is present in the core and the coating.
- 30 U2. A gastric retention drug delivery system as described in T2, wherein the therapeutically active agents present in the core and the coating are same or different.
- V2. A gastric retention system as described in S2, wherein the agent capable of generating internal pressure is a gas generating agent selected from a group comprising carbonates, bicarbonates, sulfites, ammonium cations, sodium azide and mixtures thereof.

W2.A gastric retention system as described in V2, wherein the gas generating agent is present in an amount ranging from about 0.5% to about 50% by weight of the core.

X2.A gastric retention system as described in W2, wherein the agent capable of generating internal pressure is sodium bicarbonate.

5 Y2.A gastric retention system as described in X2, wherein the agent capable of generating internal pressure further comprises an acid source selected from a group comprising organic acids such as citric acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, glutamic acid, alginic acid, acrylic acid or their salts, acrylic acid polymers and copolymers and mixtures thereof.

10 Z2. A gastric retention system as described in S2, wherein the agent capable of generating internal pressure is a highly swellable polymer selected from a group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof.

15 A3.A gastric retention system as described in Z2, wherein the highly swellable polymer is present in an amount ranging from about 0.5% to about 90% by weight of the core.

B3. A gastric retention system as described in R2, wherein the coating comprises film-forming polymer selected from the group comprising cellulose derivatives, acrylic acid polymers and copolymers, polymers of acrylic acid crosslinked with vinyl glycols and mixtures thereof.

20 C3. A gastric retention system as described in B3, wherein the film-forming polymer is used in an amount ranging from about 0.5% to about 70% by weight of the coating composition.

D3. A gastric retention system as described in R2, wherein the coating comprises an expandable component selected from an agent capable of generating gas, a highly swellable polymer, a superdisintegrant and mixtures thereof.

25 E3. A gastric retention system as described in D3, wherein the agent capable of generating gas is selected from a group comprising carbonates, bicarbonates, sulfites, ammonium cations, sodium azide and mixtures thereof.

30 F3. A gastric retention system as described in E3, wherein the agent capable of generating internal pressure further comprises an acid source selected from a group comprising organic acids such as citric acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, glutamic acid, alginic acid, acrylic acid or their salts, and mixtures thereof.

G3. A gastric retention system as described in E3, wherein the agent capable of generating gas is present in an amount ranging from about 0.5% to about 30% by weight of the coating composition.

- H3. A gastric retention system as described in E3, wherein the agent capable of generating gas is sodium bicarbonate.
- I3. A gastric retention system as described in D3, wherein the superdisintegrant is selected from a group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof.
- J3. A gastric retention system as described in I3, wherein the superdisintegrant is present in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition.
- K3. A gastric retention system as described in D3, wherein the highly swellable polymer is selected from a group comprising cellulose derivatives, acrylic acid polymers and copolymers, polymers of acrylic acid crosslinked with vinyl glycols and mixtures thereof.
- L3. A gastric retention system as described in K3, wherein the highly swellable polymer is present in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition.
- M3. A gastric retention system as described in D3, wherein the expandable component is a mixture comprising at least one acrylic acid polymer, sodium starch glycolate, sodium bicarbonate, and polycarbophil.
- N3. A gastric retention system as described in R2, wherein the coating composition is coated to a weight gain of up to two times the weight of the core.
- O3. A gastric retention drug delivery system as described in T2, wherein one or more therapeutically active agents is present in an immediate release form and/or in a modified release form to provide an immediately releasing dose of one or more of the therapeutically active agents, and/or a modified release dose of the same or different therapeutically active agent(s).
- P3. A gastric retention system as described in R2, wherein the system is capable of swelling to at least about twice its original volume in about 30 minutes, when placed in an aqueous medium.
- Q3. A gastric retention system as described in R2, wherein the system is capable of instantaneously floating, when placed in an aqueous medium.
- R3. A gastric retention system in the form of a coated capsule as described in R2, wherein the expandable coating comprises :
- (a) a first coating formed by applying a coating composition comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
 - (b) a second expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the first coating.

- S3. A gastric retention system as described in R3, wherein the agent capable of generating internal pressure in the first coating composition is selected from an agent capable of generating gas, a highly swellable polymer, a superdisintegrant and mixtures thereof.
- T3. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as described in
5 S3 and one or more therapeutically active agents.
- U3. A gastric retention drug delivery system as described in T3 where the therapeutically active agent is present in the core, in the coating or both.
- V3. A gastric retention system as described in S3, wherein the superdisintegrant is selected from a group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked
10 polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof.
- W3. A gastric retention system as described in R3, wherein the first coating composition is coated to a weight gain of about 15% to about 50% by weight of the core.
- X3. A gastric retention system as described in R3, wherein the second coating composition is coated to a weight gain of up to two times the weight of the core coated with the first coating.
- 15 Y3. A gastric retention drug delivery system as described in T2, wherein the system further comprises a top coating comprising a film-forming polymer and a therapeutically active agent that is released immediately.
- Z3. A gastric retention drug delivery system as described in T3, wherein the system further comprises a top coating comprising a film-forming polymer and a therapeutically active agent
20 that is released immediately.
- A4. A gastric retention drug delivery system as described in T2, wherein the system further comprises a therapeutically active agent in the form of particles embedded in the coating.
- B4. A gastric retention drug delivery system as described in T2, wherein the system further comprises controlled release multiparticulates comprising one or more therapeutically active
25 agents.
- C4. A gastric retention drug delivery system as described in B4, wherein the multiparticulates may be present in the core, in the coating or both.
- D4. A gastric retention system as described in R2, wherein the expandable coating is such that it maintains the original shape of the system upon swelling.
- 30 E4. A process for coating a tablet or capsule core comprising applying a coating composition comprising expandable components in a dry powder form or suspended in a non-solvent vehicle.

- F4. A process as described in B4, wherein the expandable component is selected from an agent capable of generating gas, a highly swellable polymer, a superdisintegrant and mixtures thereof.
- 5 G4. A process as described in F4, wherein the agent capable of generating gas is selected from a group comprising carbonates, bicarbonates, sulfites, ammonium cations, sodium azide and mixtures thereof.
- 10 H4. A process as described in G4, wherein the agent capable of generating internal pressure further comprises an acid source selected from a group comprising organic acids such as citric acid, malic acid, succinic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, ascorbic acid, glutamic acid, alginic acid, acrylic acid or their salts, and mixtures thereof.
- I4. A process as described in G4, wherein the agent capable of generating gas is present in an amount ranging from about 0.5% to about 30% by weight of the coating composition.
- J4. A process as described in G4, wherein the agent capable of generating gas is sodium bicarbonate.
- 15 K4. A process as described in F4, wherein the superdisintegrant is selected from a group comprising crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, crosslinked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, ion exchange resins and mixtures thereof.
- L4. A process as described in K4, wherein the superdisintegrant is present in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition.
- 20 M4. A process as described in F4, wherein the highly swellable polymer is selected from a group comprising cellulose derivatives, acrylic acid polymers and copolymers, polymers of acrylic acid crosslinked with vinyl glycols and mixtures thereof.
- N4. A process as described in M4, wherein the highly swellable polymer is present in an amount ranging from about 0.5% to about 40% by weight of the coating composition.
- 25 O4. A process as described in F4, wherein the expandable component is a mixture comprising at least one acrylic acid polymer, sodium starch glycolate, sodium bicarbonate, and polycarbophil.

30 The examples that follow do not limit the scope of the invention and are merely used as illustrations.

Comparative example 1

A gastric retention drug delivery system comprising metformin was obtained as mentioned in Table 1 below.

Table 1

Ingredients	Quantity (mg/tablet)	Quantity (% w/w)
Core		
Metformin hydrochloride	1000.0	81.97
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC E50 LV)	20.0	1.64
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-90F)	20.0	1.64
Crospovidone	40.0	3.28
Sodium bicarbonate	15.0	1.23
Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC 90)	100.0	8.19
Colloidal silicon dioxide	7.0	0.57
Talc	9.0	0.74
Magnesium stearate	9.0	0.74
Subcoat		
Alginic acid	107.81	Coated to a weight gain of about 20% by weight of the core
Sodium bicarbonate	21.56	
Sodium starch glycolate	53.9	
Mannitol SD 25	26.95	
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-90F)	25.15	
Talc	6.47	
Tween 20	2.16	
Outer coat		
Eudragit L-100-55	105.78	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Tween 20	0.74	
Polyethylene glycol (PEG 400)	1.86	
Talc	2.97	

5

Metformin hydrochloride, HPMC E50LV, crospovidone and PVP K-90F were mixed and granulated using purified water. The granules thus obtained were dried, milled and mixed with sodium bicarbonate, crospovidone, Prosolv SMCC 90, colloidal silicon dioxide, talc and magnesium stearate. The blend thus obtained was compressed to obtain the core. This core was then coated with a suspension comprising alginic acid, sodium bicarbonate, sodium starch glycolate, mannitol, PVP K-90F, talc and Tween 20 in isopropyl alcohol to a weight gain of 20% by weight of the core to obtain the subcoat. This was further coated with a coating composition comprising Budragit L-100-55, tween 20, PEG 400 and talc in isopropyl alcohol to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core.

10

15

The tablets thus obtained, when placed in 100 ml of 0.01N hydrochloric acid, did not float for up to 8 hours. The tablets also did not swell sufficiently, i.e. they were found to swell to only about 1.5 times their volume at the end of 20 hours. Thus, the tablets of this example did not possess desirable characteristics for consistent and prolonged gastric retention.

5

Comparative example 2

A gastric retention drug delivery system comprising the core as mentioned in comparative example 1, and which is coated with a subcoat as mentioned in comparative example 1, was coated with an outer coat as mentioned in Table 2 below.

10

Table 2

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC E5)	13.04	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Eudragit L-100-55	73.91	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

The subcoated tablet was prepared as mentioned in comparative example 1 above. The outer coat was obtained by coating with a solution of HPMC E5, Eudragit L-100-55 and the coating aids in isopropyl alcohol and dichloromethane, to a weight gain of 8.5% by weight of the subcoated core.

15

The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 3 below.

Table 3

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index at the end of 30 minutes
0.01N HCl	Did not float till ~7 hours	1.1
pH 4.5 buffer	Did not float till ~7 hours	1.1

20

The tablets did not float till about 7 hours. Small blisters were seen on the coating at the end of 30 minutes, the coating ruptured within 1 hour and gas was observed to escape in the form of bubbles. Such a coating therefore would not be suitable for a gastric retention system.

25

Example 1

A gastric retention drug delivery system comprising metformin was obtained as mentioned in Table 4 below.

Table 4

Ingredients	Quantity (mg/tablet)	Quantity (% w/w)
Core		
Metformin hydrochloride	750.0	81.97
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC E50 LV)	15.0	1.64
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-90F)	15.0	1.64
Crospovidone	30.0	3.28
Sodium bicarbonate	11.25	1.23
Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC 90)	75.0	8.19
Colloidal silicon dioxide	5.25	0.57
Talc	6.75	0.74
Magnesium stearate	6.75	0.74
Subcoat		
Alginic acid	76.00	Coated to a weight gain of about 20% by weight of the core
Sodium bicarbonate	15.30	
Sodium starch glycolate	38.00	
Mannitol SD 25	19.00	
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-90F)	17.70	
Talc	4.50	
Tween 20	1.50	
Outer coat		
Noveon AA1	5.64	Coated to a weight gain of about 8.5%
Sodium bicarbonate	11.30	
Eudragit L-100-55	45.12	
Mannitol SD 25	45.12	
Sodium starch glycolate	13.16	
Tween 20	0.75	
PEG 400	1.90	
Talc	3.01	
Top coat		
Metformin hydrochloride	250.0	Coated to a weight gain of about 24%
Opadry YS-2-7013 Clear	35.0	

5

The subcoated core was obtained as mentioned in comparative example 1 above. This was further coated with a coating composition comprising Noveon AA1, sodium bicarbonate, Eudragit L-100-55, mannitol, sodium starch glycolate, Tween 20, PEG 400, talc and isopropyl alcohol to a weight gain of about 8.5% by weight. The tablets thus obtained were coated with a top coat comprising an immediate release fraction of metformin hydrochloride to a weight gain of about 24% using a coating solution comprising metformin hydrochloride and Opadry.

10

The coating solutions used to obtain the subcoat and the outer coat, in this and all other examples, were prepared by mixing the ingredients of the coating composition and suspending them in a suitable carrier, stirring the mixture with an overhead stirrer, followed by introducing the mixture in a colloid mill. The mixture was milled for about 30 minutes and the dispersion so obtained was used for coating.

The tablets were subjected to dissolution studies using United States Pharmacopoeia dissolution apparatus, type II, at 50 rpm, using 1000ml of the dissolution medium. The results are recorded in Table 5 below.

Table 5

Time (hours)	Cumulative % dissolved		
Dissolution medium used	0.01N HCl	pH 3.0 buffer	pH 4.5 buffer
0	0	0	0
1	19	23	21
2	23	24	24
4	36	35	44
8	63	65	80
12	82	81	92
16	89	89	96
20	93	96	98
24	96	97	100

The tablets were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The tablets were introduced in 100ml of 0.01N HCl and pH 4.5 buffer to evaluate these. The swelling index of the dosage forms of the present invention was calculated as follows. The dosage form as manufactured, although a capsule or a caplet, was assumed to have the volume equivalent to a three-dimensional, solid, cylinder, i.e. the curved edges of the capsule/caplet were disregarded, and the volume was calculated accordingly. The swelling index was calculated as the increase in volume of the dosage form at the end of 30, 60, 120 and 240 minutes, assuming the swollen mass also to be a cylinder. The results are recorded in Table 6 below, wherein the buoyancy time is in minutes, and the swelling index is the number of times the volume of the dosage form increases as a function of time.

Table 6

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index		
		30 min	60 min	120 min
0.01N HCl	33	~1.8	~2.14	~2.5
pH 3.0 buffer	27	~1.8	~1.9	~2.5
pH 4.5 buffer	12	-	~2.26	~3.15

It is therefore apparent from the above example that the composition of the outer coat significantly affects the buoyancy and the swelling index of the gastric retention drug delivery system of the present invention.

Example 2

A gastric retention drug delivery system comprising a subcoated core similar to that used in example 1, was coated with an outer coating composition mentioned in Table 7 below.

Table 7

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Noveon AA1	13.46	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Eudragit L-100-55	45.28	
Mannitol SD 25	22.64	
Sodium starch glycolate	13.46	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 8 below.

Table 8

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index		
		30 min	60 min	120 min
0.01N HCl	~10-12	2.3	2.3	2.4
pH 4.5 buffer	~8-9	4	5.38	9.9

Example 3

A gastric retention drug delivery system comprising a subcoated core similar to that used in example 1, was coated with an outer coating composition mentioned in Table 9 below.

Table 9

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Eudragit L-100-55	52.17	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Mannitol SD 25	26.08	
Sodium starch glycolate	15.21	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

- 5 The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 10 below.

Table 10

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index			
		30 min	60 min	120 min	24 hours
0.01N HCl	~13-14	2.6	2.4	3	16.6
pH 4.5 buffer	~13-14	2.5	2.5	3	11.2

10

Example 4

A gastric retention drug delivery system comprising a subcoated core similar to that used in example 1, was coated with an outer coating composition mentioned in Table 11 below.

Table 11

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Noveon AA1	2.29	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Sodium bicarbonate	9.16	
Eudragit L-100-55	36.64	
Mannitol SD 25	36.64	
Sodium starch glycolate	10.69	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

- 15 The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 12 below.

Table 12

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index			
		30 min	60 min	120 min	24 hours
0.01N HCl	~7	2	2.8	3.5	5.5
pH 4.5 buffer	~7	2.7	4.1	5	10.5

Example 5

A gastric retention drug delivery system comprising a subcoated core similar to that used in example 1, was coated with an outer coating composition mentioned in Table 13 below.

Table 13

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Eudragit L-100-55	40.68	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Sodium bicarbonate	10.17	
Sodium starch glycolate	16.95	
Mannitol SD 25	27.12	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 14 below.

Table 14

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index
		24 hours
0.01N HCl	~1	8.2
pH 4.5 buffer	~5-6	9.1

Example 6

A gastric retention drug delivery system comprising a subcoated core similar to that used in example 1, was coated with an outer coating composition mentioned in Table 15 below.

Table 15

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Eudragit L-100-55	33.89	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Hydroxypropyl methylcellulose	11.86	
Sodium bicarbonate	10.17	
Sodium starch glycolate	11.86	
Mannitol SD 25	27.12	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in

5 Table 16 below.

Table 16

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index		
		30 min	60 min	120 min
0.01N HCl	~6	2.6	2.7	3.6
pH 4.5 buffer	~6	2.8	2.9	3.6

Example 7

A gastric retention drug delivery system comprising a subcoated core similar to that used in

10 example 1, was coated with an outer coating composition mentioned in Table 17 below.

Table 17

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Eudragit L-100-55	32.88	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Noveon AA1	4.11	
Sodium bicarbonate	8.22	
Sodium starch glycolate	9.59	
Mannitol SD 25	41.09	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in

15 Table 18 below.

Table 18

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index		
		30 min	60 min	120 min
0.01N HCl	~8-12	1.7	2.8	3.5
pH 4.5 buffer	~8-9	1.7	4.2	5

Example 8

A gastric retention drug delivery system comprising a subcoated core similar to that used in example 1, was coated with an outer coating composition mentioned in Table 19 below.

Table 19

Ingredients	Quantity (% w/w)	
Outer coat		
Eudragit L-100-55	40.68	Coated to a weight gain of about 8.5% by weight of the subcoated core
Noveon AA1	5.08	
Sodium bicarbonate	10.17	
Sodium starch glycolate	11.86	
Mannitol SD 25	27.12	
Tween 20	0.59	
PEG 400	1.49	
Talc	2.39	

The tablets thus obtained were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 20 below.

Table 20

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index		
		30 min	60 min	120 min
0.01N HCl	~8	2.8	2.5	3.3
pH 4.5 buffer	~8	3.5	3.5	5.9

Example 9

A gastric retention drug delivery system comprising baclofen was prepared as mentioned in Table 21 below.

Table 21

Ingredients	Quantity (mg/capsule)	Quantity (% w/w)
Core		
Baclofen	22.5	5.49
Fumaric acid	10.0	2.44
Mannitol SD 200	264.5	64.5
Hydroxypropyl cellulose (HXP)	68.0	16.59
Sodium bicarbonate	30.0	7.32
Colloidal silicon dioxide	5.0	1.22
Talc	5.0	1.22
Magnesium stearate	5.0	1.22
Subcoat		
Alginic acid	54.35	Coated to a weight gain of about 25% by weight of the core
Sodium bicarbonate	10.87	
Sodium starch glycolate	27.17	
Mannitol SD 25	13.59	
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-90F)	16.30	
Talc	3.26	
Tween 20	1.09	
Outer coat		
Novcon AA1	4.41	Coated to a weight gain of about 18% by weight
Sodium bicarbonate	8.82	
Eudragit L-100-55	35.29	
Eudragit S-100	8.82	
Mannitol SD 25	35.29	
Sodium starch glycolate	10.29	
Tween 20	0.59	
Polyethylene glycol (PEG 400)	1.47	
Talc	2.35	
Diethyl phthalate	6.62	
Top Coat		
Baclofen	7.5	Coated to a weight gain of about 1.5%
Polyvinylpyrrolidone (Povidone K-30)	1.50	
Talc	2.25	
Tween 20	0.40	

Baclofen, fumaric acid, mannitol, hydroxypropyl cellulose, sodium bicarbonate, colloidal silicon dioxide, talc and magnesium stearate were mixed to obtain a blend and this was filled in size 0 hard gelatin capsules. The filled capsules were coated with a coating suspension containing alginic acid, sodium bicarbonate, sodium starch glycolate, mannitol, povidone, talc, Tween 20 in isopropyl alcohol to a weight gain of about 25% by weight of the core capsules. This was followed by introduction of the outer coat using a coating solution comprising Noveon AA1, sodium bicarbonate, Eudragit L-100-55, Eudragit S-100, mannitol, sodium starch glycolate,

Tween 20, PEG, talc and diethyl phthalate in isopropyl alcohol, the solution being coated to about 18% by weight. Finally, a top coat comprising baclofen, povidone K-30, talc and Tween 20 was introduced on the capsules to a weight gain of about 1.5%, using a coating solution in purified water.

5

The capsules thus obtained were found to float immediately upon immersion in an aqueous medium. The capsules were evaluated as regards the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 22 below.

10

Table 22

Medium used	Swelling index		
	30 min	60 min	120 min
0.01N HCl	~2.12	~2.5	~3.0
pH 4.5 buffer	~2.84	~3.15	~3.53

Example 10

A gastric retention drug delivery system comprising carbidopa and levodopa was prepared as mentioned in Table 23 below.

15

Table 23

Ingredients	Quantity (mg/capsule)	Quantity (% w/w)
Core		
Carbidopa monohydrate	41.3	7.5
Levodopa	150.0	27.27
Fumaric acid	10.0	1.82
Mannitol SD 200	161.7	29.4
Crospovidone	25.0	4.55
Colloidal silicon dioxide	3.0	0.55
Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC 90)	150.0	27.27
Talc	4.5	0.82
Magnesium stearate	4.5	0.82
Subcoat		
Alginic acid	54.35	Coated to a weight gain of about 20% by weight of the core
Sodium bicarbonate	10.87	
Sodium starch glycolate	27.17	
Mannitol SD 25	13.59	
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-90F)	16.30	
Talc	3.26	
Tween 20	1.09	

Outer coat		
Novecon AA1	4.41	Coated to a weight gain of about 14.5% by weight of the core coated with the subcoat
Sodium bicarbonate	8.82	
Eudragit L-100-55	32.35	
Eudragit S-100	2.94	
Mannitol SD 25	44.11	
Sodium starch glycolate	10.29	
Tween 20	0.59	
Polyethylene glycol (PEG 400)	1.47	
Talc	2.35	
Diethyl phthalate	5.29	
Seal Coat		
Opadry white YS-1-7003	Coated to a weight gain of about 3%	
Top Coat		
Carbidopa	12.50	Coated to a weight gain of about 11% by weight of seal coated core
Levodopa	50.0	
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-30)	12.50	
Talc	20.83	
Tween 20	3.33	

The coated capsules were prepared as mentioned in examples above.

5

Example 11

A gastric retention drug delivery system comprising baclofen was prepared as mentioned in Table 24 below.

Table 24

Ingredients	Quantity (mg/capsule)	Quantity (% w/w)
Core		
Baclofen	22.5	5.49
Fumaric acid	10.0	2.44
Mannitol SD 200	200.5	48.90
Noveon AA1	108.0	26.34
Sodium bicarbonate	54.0	13.17
Colloidal silicon dioxide	5.0	1.22
Talc	5.0	1.22
Magnesium stearate	5.0	1.22

- 10 The core was obtained by blending the excipients with baclofen and filling it in a hard gelatin capsule. The capsule was then coated with a subcoat and outer coat similar to examples above.

Example 12

A gastric retention drug delivery system comprising baclofen was obtained as mentioned in Table 25 below.

Table 25

Ingredients		Quantity (mg/tablet)	Quantity (% w/w)
Core			
Baclofen		22.5	3.38
Fumaric acid		10.0	1.50
Mannitol SD 200		264.50	39.77
Crospovidone		55.0	8.27
Sodium bicarbonate		30.0	4.51
Silicified microcrystalline cellulose (Prosolv SMCC 90)		253.0	38.05
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-30)		15.0	2.26
Colloidal silicon dioxide		5.0	0.75
Talc		5.0	0.75
Magnesium stearate		5.0	0.75
Seal coat			
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC 5 cps)		20.49	Coated to a weight gain of about 3% by weight of the core
Subcoat			
Alginic acid		60.39	Coated to a weight gain of about 20% by weight of the seal coated core
Sodium bicarbonate		12.08	
Sodium starch glycolate		30.20	
Mannitol SD 25		15.10	
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-90F)		18.12	
Talc		3.62	
Tween 20		1.21	
Outer coat			
Noveon AA1		4.00	Coated to a weight gain of about 12% by weight of the core with the seal coat and the subcoat
Sodium bicarbonate		8.00	
Eudragit L-100-55		31.99	
Eudragit S-100		8.00	
Mannitol SD 25		31.99	
Sodium starch glycolate		9.33	
Tween 20		0.53	
Polyethylene glycol (PEG 400)		1.33	
Talc		2.13	
Diethyl phthalate		4.00	
Top Coat			
Baclofen		7.5	Coated to a weight gain of about 1.2% by weight of the coated core
Polyvinylpyrrolidone (PVP K-30)		1.50	
Talc		2.25	
Tween 20		0.40	

5

The coated tablets were obtained as mentioned in examples above. The core coated with the subcoat was placed in 100ml of 0.01N HCl and pH 4.5 buffer. It was found that the subcoated tablets remained at the base of the vessel and began to disintegrate after about 3 minutes, and fully disintegrated in about 6 minutes.

10

The subcoated cores were coated with the outer coat and placed in 100ml of 0.01N HCl and pH 4.5 buffer. The tablets were evaluated as regards the time required to float, i.e. buoyancy time, and the swelling index, i.e. increase in volume of the dosage form. The results are recorded in Table 26 below.

Table 26

Medium used	Buoyancy time (minutes)	Swelling index			
		30 min	120 min	180 min	210 min
0.01N HCl	9	~2.44	~3.50	~3.82	~4.20
pH 4.5 buffer	9	~3.08	~4.93	~5.25	~6.77

15

While the invention has been described by reference to specific embodiments, this was done for purposes of illustration only and should not be construed to limit the spirit or the scope of the invention.

CLAIMS

1. A gastric retention system in the form of a coated tablet comprising :
 - (a) a core in the form of a tablet comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
 - 5 (b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the tablet core.
2. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 1 wherein the agent capable of generating internal pressure is selected from a group comprising gas generating agents, highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof.
- 10 3. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as claimed in claim 2 and one or more therapeutically active agents.
4. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 3 wherein one or more therapeutically active agents is present in an immediate release form and/or in a modified release form to provide an immediately releasing dose of one or more of the therapeutically
- 15 active agents, and/or a modified release dose of the same or different therapeutically active agent(s).
5. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 4 wherein the system has a floatation time of less than 15 minutes, when placed in an aqueous medium.
6. A gastric retention system in the form of a coated tablet as claimed in claim 1, wherein the
- 20 expandable coating comprises :
 - (a) a first coating formed by applying a coating composition on the tablet core comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
 - (b) a second coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the first coating
- 25 7. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as claimed in claim 6 and one or more therapeutically active agents.
8. A gastric retention system in the form of a coated capsule, comprising :
 - (a) a core in the form of a capsule, the core comprising an agent capable of generating internal pressure on the coating, and
 - 30 (b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the capsule core.
9. A gastric retention system as claimed in claim 8 wherein the agent capable of generating internal pressure is selected from a group comprising gas generating agents, highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof.

10. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as claimed in claim 9 and one or more therapeutically active agents.
11. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 10 wherein one or more therapeutically active agents is present in an immediate release form and/or in a modified release form to provide an immediately releasing dose of one or more of the therapeutically active agents, and/or a modified release dose of the same or different therapeutically active agent(s).
12. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 10, wherein the system is capable of instantaneously floating, when placed in an aqueous medium.
- 10 13. A gastric retention system in the form of a coated capsule as claimed in claim 6, wherein the expandable coating comprises :
- (a) a first coating formed by applying a coating composition comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
- (b) a second expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the first coating.
- 15 14. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as claimed in claim 13 and one or more therapeutically active agents.
15. A process for coating a tablet or capsule core comprising applying a coating composition comprising expandable components in a dry powder form or suspended in a non-solvent vehicle.
- 20

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/101983 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/28
(21) International Application Number: PCT/IN2005/000091
(22) International Filing Date: 24 March 2005 (24.03.2005)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
364/MUM/2004 25 March 2004 (25.03.2004) IN
1058/MUM/2004 7 October 2004 (07.10.2004) IN

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).

(71) Applicant (for all designated States except US): SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED [IN/IN]; ACME Plaza, Andheri-Kurla Road, Andheri(East), Mumbai 400059 (IN).

Declarations under Rule 4.17:
— as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
— of inventorship (Rule 4.17(iv))

(71) Applicants and
(72) Inventors: DHARMADHIKARI, Nitin, Bhalechandra [IN/IN]; 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East), Mumbai 400093 (IN). ZALA, Yashraj, Rupalnh [IN/IN]; 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East), Mumbai 400093 (IN).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
27 April 2006

(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,

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



WO 2005/101983 A3

(54) Title: GASTRIC RETENTION SYSTEM

(57) Abstract: The present invention provides a novel gastric retention system in the form of a tablet or a capsule coated with an expandable coating, more particularly, with an expandable coating comprising a film-forming polymer and an expandable component.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IN 2005/000091

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC⁷: A61K 9/28 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) IPC⁷: A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched —		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/011255 A1 (SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED) 13 February 2003 (13.02.2003) <i>the whole document.</i>	1-3, 6, 7, 15
X	WO 2002/000213 A1 (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 3 January 2002 (03.01.2002) <i>claims.</i>	1-3, 6, 7, 15
X	WO 2001/010405 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 15 February 2001 (15.02.2001) <i>claims.</i>	8-10, 13-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 November 2005 (23.11.2005)		Date of mailing of the international search report 14 December 2005 (14.12.2005)
Name and mailing address of the ISA/ AT Austrian Patent Office Dresdner Straße 87, A-1200 Vienna Facsimile No. +43 / 1 / 534 24 / 535		Authorized officer KRENN M. Telephone No. +43 / 1 / 534 24 / 435

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IN 2005/000091

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO	A	2001010405		none	
NO	A	2002000213		none	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IN 2005/000091

Continuation of first sheet**Continuation No. II:****Observations where certain claims were found unsearchable****(Continuation of item 2 of first sheet)**

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

Claims Nos.: 4, 5, 11, 12 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 4 and 11 are functional claims, because they do not disclose how an immediate resp. modified release is accomplished.

Characterization of gastric retention drug delivery systems by their release mode is insufficient (claims 5, 12).

Continuation No. III:**Observations where unity of invention is lacking****(Continuation of item 3 of first sheet)**

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

SISTEMA DE RETENCIÓN GÁSTRICA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a un nuevo sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido o una cápsula recubierta por una cubierta expansible, más particularmente, por una cubierta expansible que comprende un polímero formador de película y un componente expansible.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los sistemas de retención gástrica se preparan de diferentes maneras. Los sistemas capaces de aumentar de tamaño y quedar retenidos en el medio gástrico dan una sensación de saciedad y se pueden usar para controlar el apetito y, en consecuencia, la obesidad.

15 Otro tema con una vasta cantidad de trabajos sobre estos sistemas es el control de administración del fármaco. El control puede ser espacial, temporal o ambos. Los sistemas de liberación entregan el fármaco al organismo para establecer niveles sanguíneos terapéuticamente efectivos del ingrediente activo y una vez alcanzados dichos niveles sanguíneos, continúan manteniendo niveles sanguíneos constantes durante períodos prolongados al proporcionar el fármaco al organismo con una tasa baja. Al evitar picos y simas en los niveles sanguíneos asociados con formas de dosificación convencionales, los sistemas de administración controlada de fármacos reducen la incidencia de efectos adversos o efectos secundarios. Como dato muy importante, los sistemas de administración controlada de fármacos reducen la frecuencia de las dosis, lo cual es conveniente

20

25

para el paciente en cuanto a la dosificación y el cumplimiento de los regímenes de dosificación especificados.

Es de conocimiento general que la tasa de administración con la cual un sistema de administración oral controlada provee el fármaco a los fluidos gastrointestinales puede no ser la misma que la tasa con la cual libera el fármaco en un fluido de prueba, debido al pH, la composición y al cambio de intensidad de agitación del fluido gastrointestinal según la ubicación específica del sistema de administración de fármaco en el tracto gastrointestinal, es decir desde el estómago hasta el colon, el estado de ayunas versus el estado posprandial, el tipo y la cantidad de alimentos ingeridos, y también debido a variaciones de estos factores entre un individuo y otro. Además, el fármaco puede no ser absorbido de la misma manera y con la misma propensión con que se mueve desde el estómago hasta el colon. Algunos fármacos tienen una "ventana de absorción", es decir solo son absorbidos desde las partes superiores del tracto gastrointestinal, mientras que en otros la absorción desde el colon no es uniforme o completa. En consecuencia, la ubicación del sistema controlado de administración de fármaco en el tracto gastrointestinal, además de la tasa con la cual el sistema de administración controlada del fármaco se desplaza desde el estómago hasta el colon, representan importantes factores que se deben considerar en el diseño de un sistema de administración controlada del fármaco. En consecuencia, es conocido por los expertos en el arte que una administración controlada oral se debe diseñar no solo con un control de la tasa de liberación del fármaco durante el período de administración del fármaco (control temporal) sino también con un control de la ubicación desde la cual se administra (control espacial). El control espacial se puede lograr al prolongar el período de retención del sistema en el estómago. Los sistemas de retención gástricos también son beneficiosos cuando el fármaco es efectivo localmente en el estómago. Los fármacos absorbidos en la parte superior



del tracto gastrointestinal pueden exhibir variabilidad en la absorción, debido a la variabilidad entre y dentro del individuo en cuanto al vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal. Esta variación de la absorción se soluciona, en parte, mediante un sistema de administración de fármaco con retención gástrica y se puede solucionar mejor mediante la administración de una forma de dosificación que comprende el fármaco, de manera tal que una parte del fármaco está disponible para la liberación inmediata, y una parte está disponible para la liberación sostenida o controlada.

- 10 Uno de los enfoques utilizados para obtener el control espacial incluye el aumento de la retención gástrica de sistemas de administración sostenida o controlada de fármacos al usar una composición que contiene polímeros que aumentan mucho de tamaño en una mezcla con un agente generador de gas, a fin de formar sistemas de gran tamaño y con capacidad para flotar en los fluidos gástricos. En la
- 15 actualidad, ha sido bien reconocido por los particularmente expertos en el arte que los sistemas que contienen polímeros que aumentan de tamaño flotan instantáneamente en los fluidos gástricos, dado que el gas generado y atrapado dentro del sistema disminuye la densidad. El aumento de tamaño hasta alcanzar un valor elevado es un factor importante de la retención gástrica del sistema. Los
- 20 sólidos con un tamaño inferior a 5 a 7 mm muestran vaciamiento gástrico retardado en condiciones posprandiales, pero aun así se pueden vaciar desde el estómago, dado que su tamaño es inferior al del esfínter pilórico. Incluso se pueden vaciar sistemas flotantes inferiores a 5 a 7 mm si el paciente está en posición supina. El diámetro pilórico medio en reposo es de aproximadamente 13
- 25 + 7 mm, y se ha informado que las formas de dosificación con un tamaño de diámetro de aproximadamente de 12-18 mm en estado expandido generalmente se excluyen del paso por el esfínter pilórico. El sistema también debería poder retener este tamaño en los fluidos gástricos por períodos prolongados en

condiciones de agitación creadas por la motilidad gástrica. Dichos grandes sistemas intactos no se pueden vaciar hasta la llegada del complejo motor migrante interdigestivo al comienzo de la fase interdigestiva. La combinación de aumento de tamaño y flotación da por resultado aumento de la retención gástrica del sistema. El arte previo que da por resultado este estado actual del arte se describe a continuación.

A) Sistemas de administración de fármacos de matriz flotante con retención gástrica por aumento de tamaño:

El término "sistemas de administración de fármacos de matriz flotante con retención gástrica por aumento de tamaño" se refiere en la presente un sistemas que comprenden un fármaco y un excipiente mezclado o en una matriz que no está recubierta por una cubierta de polímero o no está ubicada dentro de una envoltura de polímero o una bolsa, y es capaz de aumentar de tamaño y flotar. El arte previo representativo que ilustra el desarrollo de este tipo de sistemas se describe a continuación.

La patente de los Estados Unidos N.º 4.777.033 (patente 033, fecha de prioridad 11 de junio de 1985) asignada a Teijin Limited, describe una preparación farmacéutica de liberación oral sostenida que comprende un éter de alquilo inferior de celulosa, ácido poliacrílico o su sal farmacéuticamente aceptable, un fármaco, y una cantidad efectiva de agente formador de espuma efervescente. Sin embargo, los comprimidos preparados con la composición aun conservaban importantes desventajas, dado que los comprimidos no se mantenían intactos cuando eran sometidos a pruebas de disolución.

En consecuencia, el comprimido desintegrado no alcanza o mantiene un tamaño adecuado para una duración prolongada de retención en el estómago. Este arte previo presenta el problema de que si se usa una gran cantidad de agente generador de gas, por ejemplo bicarbonato de sodio, a fin de reducir de manera suficiente la densidad y se mantiene la densidad reducida durante períodos suficientes para lograr la flotación del sistema, los comprimidos formados se desintegraban.

La patente de los Estados Unidos N.º 5.651.985 (patente 985, con fecha de prioridad 28 de febrero de 1984) asignada a Bayer AG, reivindica una composición farmacológicamente activa que comprende un compuesto a farmacológicamente activo disperso en una mezcla homogénea a nivel molecular de polivinilpirrolidona y un polímero de ácido metacrílico con un número de acidez entre 100 y 1.200 mg de KOH/g de sustancia sólida de polímero, y opcionalmente un aditivo formador de gas. Mediante el uso de un aditivo formador de gas, se redujo la densidad del sistema de generación de gas y los sistemas pudieron flotar en medio acuoso. Los comprimidos no se desintegraron en un medio acuoso y exhibieron marcado aumento de tamaño y elevada estabilidad dimensional en el estado aumentado de tamaño. Esta estabilidad dimensional se atribuyó a la matriz no erosionable usada en el sistema. Sin embargo, el sistema usó cantidades relativamente bajas de agente generador de gas, respecto de la patente 033, y se desconoce si la estabilidad dimensional del sistema se puede mantener al usar cantidades mayores del aditivo generador de gas.

La patente de los Estados Unidos N.º 5.783.212 (patente 212, con fecha de prioridad 2 de febrero de 1996) asignada a Temple University reivindica un comprimido farmacéutico de liberación controlada que comprende una primera capa de barrera que comprende un primer polímero erosionable que aumenta de

tamaño, una capa de fármaco que comprende un segundo polímero erosionable que aumenta de tamaño, y una segunda capa de barrera que comprende un tercer polímero erosionable que aumenta de tamaño, en donde dichas primera y segunda capas de barrera están adaptadas para aumentar de tamaño y ser erosionadas más rápido que dicha capa de fármaco; dichas capacidades para más rápidos aumento de tamaño y erosionabilidad de dichas primera y tercera capas están adaptadas para aumentar la administración del fármaco desde el comienzo de la disolución. La patente también cubre sistemas en donde al menos una de dichas capas incluye un material desarrollador de gas, que contribuye a que el sistema flote y aumenta el tiempo de retención del comprimido en el estómago. La patente incluye ejemplos en donde los comprimidos multicapa se obtienen por compresión y la capa desarrolladora de gas contiene una cantidad relativamente mayor del agente generador de gas. Se observó que todos los comprimidos flotaban dentro de aproximadamente 15 minutos. Los ejemplos usaron óxido de polietileno oxide (PEO) como polímero. Si bien el PEO podía retener una mayor cantidad de gas generado por la mayor cantidad de agente generador de gas usada, la limitación consistía en que la patente ejemplificaba solo un polímero capaz de hacerlo.

La patente de los Estados Unidos N.º 6.261.601 (patente 601, con fecha de prioridad 17 de septiembre de 1997) asignada a Ranbaxy Laboratories utiliza superdesintegrantes en la composición. Es sabido que los superdesintegrantes aumentan a varias veces su volumen, con una capacidad de aumento del tamaño superior a la formación de hidrogel convencional de los polímeros que aumentan de tamaño, tales como los que se usan en la patente 033. La composición farmacéutica reivindicada en la patente comprende un fármaco, un componente generador de gas, un agente que aumenta de tamaño, un agente lisador de la viscosidad, y opcionalmente un polímero formador de gel. Los agentes

SS
7

generadores de gas usados eran carbonatos o bicarbonatos. El sistema usó agentes lisadores de la viscosidad para impedir la desintegración del sistema. El inconveniente del sistema consiste en que para impedir la desintegración del sistema, se requería que las cantidades de superdesintegrante, agente lisador de la viscosidad y agente generador de gas fueran. Simultáneamente, también se requería que las cantidades de excipientes sean tales que el sistema adquiriera de inmediato la capacidad de flotar, obtuviera de inmediato su tamaño expandido y mantuviera estas características durante el tiempo suficiente para el que se requería la retención gástrica. Es difícil lograr estos objetivos simultáneamente y no siempre el formulador puede hacerlo. Además, la matriz formadora de gel genera una capa erosionable en la superficie, mientras que el núcleo permanece seco. En consecuencia, no todo el agente generador de gas del sistema reacciona con el ácido del sistema. En consecuencia, es posible mejorar la capacidad de flotación del sistema mediante la formulación de sistemas en los cuales una cantidad significativa de agente generador de gas puede reaccionar con el ácido del medio.

Otras referencias al arte previo que utilizan un sistema de administración de fármacos de matriz de flotación con retención gástrica que aumenta de tamaño incluyen los documentos WO 0110419A1, WO 0023045A1, WO 0110417A1, WO 03011255A1 y la patente de los Estados Unidos N.º 6.861.072.

B) Composición generadora de gas en una envoltura o bolsa de polímero expansible:

La patente de los Estados Unidos N.º 3.786.813 (patente 813, fecha de prioridad 27 de diciembre de 1972) asignada a Alza Corporation, reivindica un dispositivo de administración de fármaco para la administración controlada y continua de un

fármaco a un medio que usa un elemento cerrado, hueco y expansible con un medio autocontenido para expandir el elemento, en donde el elemento se fija a un medio de administración de fármaco para proporcionar un fármaco con una tasa controlada durante un período determinado. La patente da ejemplos de sistemas en los cuales un compartimiento generador de gas se conecta a un globo, de manera tal que el gas generado al entrar en contacto con el medio gástrico, causa la expansión del globo, lo cual hace que flote el sistema.

La patente de los Estados Unidos N.º 4.207.890 (patente 890, fecha de prioridad 4 de enero de 1977) asignada a McNeilab, reivindica un dispositivo de administración de fármaco para la administración interna controlada y prolongada de un fármaco que comprende (a) una envoltura colapsada, expansible, no perforada fabricada con una película de polímero sustancialmente no hidratable, permeable a los fluidos biológicos, permeable al fármaco; (b) un medio de medición del fármaco que contiene dicho fármaco y retenido por dicha envoltura de polímero, por lo que el fármaco se dispensa con una tasa predeterminada; y (c) una cantidad expansible efectiva de un agente expansible contenido dentro de dicha envoltura de polímero, en donde la combinación de dicho agente y dicho fármaco, al entrar en contacto con los fluidos corporales causan la expansión de dicha envoltura de polímero hasta un volumen tal que el dispositivo se retiene en el medio para su uso durante al menos el tiempo mínimo deseado. La patente reivindica un sistema en donde la película de polímero no se aplica directamente sobre la superficie del núcleo que contiene el fármaco, sino que está presente en la forma de una envoltura.

La patente de los Estados Unidos N.º 4.996.058 (patente 058, fecha de prioridad 18 de septiembre de 1987) asignada a Ciba-Geigy Corporation se refiere a una forma de dosificación que consiste en un saché que se recubre con una película o

se llena en cápsulas, en donde el saché contiene un componente que se expande al entrar en contacto con el jugo gástrico y un agente capaz de liberar dióxido de carbono o nitrógeno. La patente no describe una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y un componente expansible en la superficie de un comprimido un núcleo de una cápsula, o un método para aplicar dicha composición de cubierta a la superficie de un comprimido o el núcleo de una cápsula. Hemos hallado que las composiciones de cubierta que utilizan polímero formador de película solo, al recubrir un comprimido o un núcleo una cápsula de la presente invención no proporcionan la deseada flotación, aumento de tamaño y/o integridad del sistema.

La patente de los Estados Unidos N.º 6.290.989 (patente 989, fecha de prioridad 14 de enero de 1997) asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, reivindica dispositivo para la liberación controlada de compuestos activos en el tracto gastrointestinal con pasaje retardada por el píloro, en donde el dispositivo es un mejoramiento del dispositivo de las patentes 890 y 058. Las patentes 890 y 058 no proveen consejos sobre la forma de controlar la tasa de liberación del compuesto activo con independencia de la permeabilidad de la película de polímero que conforma el saché. La patente 989 enseña que el compuesto activo se puede incorporar en la forma de partículas múltiples cuya naturaleza y composición provee un medio para controlar la tasa de liberación del compuesto activo. Las partículas múltiples pueden estar presentes en el interior del saché o incluidas en la película que forma el saché.

La publicación de PCT número WO 9959637 (patente 637, fecha de prioridad 18 de mayo de 1998) asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, se refiere a un dispositivo para la liberación controlada de agentes activos en el tracto gastrointestinal con pasaje prolongado por el píloro en la forma de una bolsa que

se expande cuando el componente generador de gas del sistema genera gas al entrar en contacto con el jugo gástrico. La bolsa está construida con un polímero de membrana fabricado con una película monocapa que controla la liberación de un agente activo allí ubicado, y en consecuencia el sistema tiene los inconvenientes asociado con los sistemas de las patentes 890 y 058, a saber, que la liberación del ingrediente activo no se puede controlar con independencia de la permeabilidad de la película de polímero que forma el saché.

La patente de los Estados Unidos N.º 6.776.999 (patente 999, fecha de prioridad 30 de octubre de 1998) asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, reivindica un dispositivo que se puede tragar y retener en el estómago, que retrasa el pasaje del dispositivo por el píloro del estómago de una forma farmacéutica ingerible oral y que libera al menos un compuesto farmacéuticamente activo en forma controlada, en donde dicho dispositivo comprende: (a) una forma farmacéutica que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo; (b) un componente expansible que genera gas al entrar en contacto con jugo gástrico; y (c) un sistema de membrana polimérica que abarca por completo los componentes (a) y (b) anteriores y se expande por el gas generado por (b) al entrar en contacto con el jugo gástrico, por lo que el sistema de membrana polimérica comprende al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en una membrana microporosa, una membrana porosa y una combinación de cualquiera de los anteriores con una película de polímero no porosa. La patente enseña un dispositivo en la forma de un saché que, a los fines de facilitar la administración y el manejo, se puede colocar en un contenedor fabricado de un material fisiológicamente aceptable, por ejemplo en cápsulas de gelatina dura.

La publicación de PCT número WO 04032906 A1 (patente 906, fecha de prioridad 11 de octubre de 2002) asignada a DepoMed Development Limited, reivindica una

forma de dosificación de retención gástrica de levodopa para la administración oral a un paciente que lo necesite, en donde dicha forma de dosificación comprende (a) un comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de levodopa, un ligador, y un agente generador de gas farmacéuticamente aceptable capaz de liberar al entrar en contacto con jugo gástrico, y (b) una membrana expansible, hidrofílica, permeable agua y sustancialmente impermeable a gas, que rodea el comprimido, en donde la membrana se expande como consecuencia de la liberación de dióxido de carbono por el agente generador de gas al entrar en contacto con el jugo gástrico, por lo que la forma de dosificación se hace demasiado grande para pasar por el esfínter pilórico del paciente. Si bien esta solicitud reivindica un sistema en donde el núcleo que contiene el fármaco del comprimido está cubierto por una membrana expansible impermeable a gas, la descripción y los ejemplos incluyen sistemas en donde el comprimido que contiene el fármaco se introduce en un saché o bolsa fabricados de una membrana expansible e impermeable a gas de alcohol polivinílico. La solicitud de patente no describe una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y un componente expansible sobre la superficie de un comprimido o núcleo de cápsula, o un método para recubrir dicha composición sobre la superficie de un comprimido o núcleo de cápsula.

C) Composición generadora de gas recubierta con película de polímero:

La patente de los Estados Unidos N.º 4.101.650 (patente 650, fecha de prioridad 6 de abril de 1977) asignada a Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai describe una formulación en la cual gránulos que contienen bicarbonato de sodio, lactosa y polivinilpirrolidona se recubren con una capa de hidroxipropilmetilcelulosa. Luego se recubren a su vez con una suspensión que contiene el ingrediente activo

pepstatina e hidroxipropilmetilcelulosa para formar minicápsulas flotantes con un diámetro en el rango de 0,1 a 2 mm. El inconveniente de este sistema es que las minicápsulas son mucho más pequeñas de lo requerido para prolongadas retenciones en el estómago. Además, la capa de hidroxipropilmetilcelulosa sobre los gránulos no es una película de polímero expansible, sino una película que se transforma en gel al entrar en contacto con un medio acuoso.

La patente de los Estados Unidos N.º 4.844.905 (patente 905, fecha de prioridad 24 de febrero de 1986) asignada a Eisai Co. describe gránulos que comprenden un núcleo que contiene fármaco; una capa intermedia generadora de gas que comprende carbonato de sodio y ácido orgánico; y una capa externa de una película de polímero expansible. Si bien se pretende que permanezca en el estómago, los gránulos tienen la desventaja de su pequeño tamaño. Aunque la cubierta de los gránulos tiene por función proporcionar gránulos flotantes, observamos que cuando se usaban estas cubiertas en un comprimido o núcleo de cápsula, el sistema no flotaba y la cubierta se desintegraba.

La patente de los Estados Unidos N.º 6.284.271 (patente 271, fecha de prioridad 1 de julio de 1997) asignada a Astrazeneca AB, reivindica una forma de dosificación efervescente que comprende, como primer componente, excipientes efervescentes y como segundo componente separado, una pluralidad de unidades individuales que comprende un compuesto farmacéuticamente activo y opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables en donde cada unidad se provee con sistema generador de flotación que comprende al menos dos capas de cobertura, una de las cuales es la capa generadora de gas y la otra capa es una capa de barrera que incluye el gas generado, y en donde el primer componente está separado del segundo componente por las capas del sistema generador de flotación. La patente ejemplifica formas de dosificación en donde

pellets que comprenden a núcleo que comprende el ingrediente activo se recubren con una capa interna generadora de gas y una capa externa hidrofóbica de polímero, seguido del mezclado de los pellets recubiertos con excipientes efervescentes y su compresión en una forma de dosificación de comprimido. La patente no describe una cubierta expansible formada al recubrir una composición que comprende un polímero formador de película y un componente expansible sobre la superficie de un comprimido o núcleo de cápsula, o un método para recubrir dicha composición sobre la superficie de un comprimido o núcleo de cápsula.

Ninguno de los elementos del arte previo antes descritos describe o enseña un sistema de administración de fármaco con retención gástrica en donde un comprimido o un núcleo de cápsula es recubierto con una cubierta expansible, o enseña un método para preparar dicho sistema mediante adecuadas composiciones de cubierta. Sorprendentemente hallamos sistemas en donde un comprimido o núcleo de cápsula que comprende un agente capaz de generar presión interna se recubren con una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles.

OBJETOS DE LA INVENCION

Es un objeto de la presente invención proveer un sistema de administración de fármaco con retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto o una cápsula recubierta con una cubierta expansible, de manera tal que la mayor parte o la totalidad de los siguientes objetivos deseables se logren simultáneamente:

- la cubierta permite la rápida permeación de agua hacia el interior del núcleo para activar el agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta
- el núcleo y la cubierta tiene capacidad de expansión
- el núcleo o la cubierta o ambos se pueden formular de manera tal que controlen la tasa de liberación del agente terapéuticamente activo
- el sistema rápidamente adquiere capacidad de flotación y un alta grado de aumento de tamaño
- la cubierta mantiene su integridad física, en contraste con composiciones formadoras de película conocidas que pueden explotar o romperse ante la generación de presión interna
- La cubierta mantiene la forma original del dispositivo ante la expansión
- el sistema puede estar diseñado para proporcionar el agente terapéuticamente activo en forma de liberación inmediata y en forma de liberación modificada.

También es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de retención gástrica capaz de expandirse y flotar instantáneamente en el medio gástrico para dar sensación de saciedad, para el uso en el control de la obesidad.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido o cápsula recubierta, en donde la cubierta comprende uno o más polímeros formadores de película y uno o más componente expansibles, en donde el sistema tiene capacidad para lograr rápidamente flotación y capacidad para expandirse a un tamaño adecuado para la retención del sistema en el estómago.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto que comprende:

- a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta, y
- b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre el núcleo del comprimido.

El sistema tiene capacidad para lograr rápidamente flotación y se expande hasta un tamaño adecuado para la retención del sistema en el estómago.

La presente invención también provee un sistema de retención gástrica en la forma de una cápsula recubierta, que comprende:

- a) un núcleo en la forma de una cápsula que comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta, y

- b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre el núcleo del comprimido.

5 El sistema tiene capacidad para adquirir simultáneamente las propiedades duales deseables de flotación y capacidad de expansión a un tamaño adecuado para la retención del sistema en el estómago.



10

El sistema de retención gástrica de la presente invención puede o no incluir un agente terapéuticamente activo. Los sistemas de retención gástrica de la presente invención que no incluyen el ingrediente terapéuticamente activo tienen capacidad para aumentar de tamaño y flotar en el medio gástrico. Debido a su expansión en el estómago, produce sensación de saciedad, por lo que reduce el apetito y en consecuencia es útil en el control de la obesidad.

15

20

25

La presente invención también provee un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un agente terapéuticamente activo, en donde el sistema es útil para proveer una mejor administración del agente terapéuticamente activo allí contenido. El agente terapéuticamente activo puede estar presente en el núcleo, en la cubierta o en ambos. Los agentes terapéuticamente activos que se pueden usar en el sistema de administración de fármaco con retención gástrica de la presente invención se pueden seleccionar de los siguientes, a saber preparaciones para alcoholismo, fármacos usados para enfermedad de Alzheimer, anestésicos, agentes contra acromegalia, analgésicos, antiasmáticos, agentes anticancerosos, agentes anticoagulantes y antitrombóticos, agentes anticonvulsivantes, antidiabéticos, antieméticos, antiglaucoma, antihistamínicos, antiinfecciosos, agentes antiparkinsonianos, antiplaquetarios, agentes antirreumáticos, agentes antiespasmódicos y anticolinérgicos, antitusivos,

5

inhibidores de anhidrasa carbónica, agentes cardiovasculares, inhibidores de colinesterasa, tratamiento de trastornos de SNC, estimulantes del SNC, anticonceptivos, manejo de fibrosis quística, agonistas de receptor de dopamina, manejos de endometriosis, terapia de la disfunción eréctil, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, inmunomoduladores e inmunosupresores, mejoradores de la memoria, preparaciones contra migraña, relajantes musculares, análogos de nucleósidos, manejo de osteoporosis, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agente psicoterapéuticos, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, fármacos usados para afecciones de la piel, esteroides y hormonas.

10

15

20

25

El núcleo del sistema de retención gástrica de la presente invención incluye un agente capaz de generar presión interna. El agente que genera presión interna se puede seleccionar de los agentes generadores de gas, uno o más polímeros que aumentan más de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas. El agente generador de gas usado en el núcleo del sistema de administración de fármaco con retención gástrica de la presente invención puede incluir un único componente que genera gas al entrar en contacto con el fluido gástrico, o puede incluir un par generador de gas. Los componentes generadores de gas que se pueden usar en la presente invención incluyen sólidos que liberan gas, especialmente dióxido de carbono o nitrógeno, por ejemplo ante la acción de fluidos corporales o los iones hidrógeno allí presentes. Los ejemplos incluyen carbonatos tales como carbonato de calcio, bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio o potasio, sulfitos tales como sulfito de sodio, bisulfito de sodio, o metabisulfito de sodio, y similares, cationes aluminio o azida sódica o sus mezclas. Estas sales se pueden usar solas o en combinación con una fuente de ácido tal como un par generador de gas. La fuente de ácido puede ser un ácido orgánico comestible, una sal ácido orgánico comestible, o sus mezclas. Los ejemplos de ácidos orgánicos que se pueden usar incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido

fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido alginico, ácido acrílico y sus sales, y sus mezclas. Se usa bicarbonato de sodio como agente generador de gas de preferencia. El ácido orgánico también puede ser un polímero, por ejemplo polímeros de ácido acrílico y copolímeros tales como polímeros de acrilato disponibles con los nombres comerciales Carbopol®, Eudragit® L-100-55, Eudragit® S-100, Noveon® AA1, que reaccionan con carbonatos o bicarbonatos de compuestos de metales alcalinos o alcalinotérreos para generar gas. Estos se usan en general como fuentes de ácido auxiliares y también pueden tener propiedades para la generación propia de presión interna al aumentar de tamaño cuando entra en contacto con un medio acuoso.

El agente generador de gas se usa en una cantidad que varían de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso del núcleo.

Los ejemplos de polímeros que aumentan mucho de tamaño que se pueden usar en la presente invención como agentes capaces de generar presión interna incluyen, sin limitaciones, un óxido de polietileno de alto peso molecular, polímeros y copolímeros de ácido acrílico con elevada capacidad para aumentar de tamaño, copolímeros de ácido acrílico con vinilglicol, tales como los disponibles con el nombre comercial Noveon® y similares, y sus mezclas. Los polímeros que aumentan mucho de tamaño se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso del núcleo. Los ejemplos de superdesintegrantes que se pueden usar como el agente capaz de generar presión interna incluyen, sin limitaciones, carboximetilcelulosa de sodio con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glicolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas. Los superdesintegrantes se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso del núcleo.

El núcleo del sistema de retención gástrica de la presente invención puede ser un comprimido obtenido por compresión de un agente capaz de generar presión interna con excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente también incluye un agente terapéuticamente activo, o el núcleo puede ser una cápsula que comprende una mezcla del agente capaz de generar presión interna con excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente también incluye un agente terapéuticamente activo. El núcleo puede ser homogéneo o heterogéneo, es decir (i) puede ser una mezcla del agente activo con el agente capaz de generar presión interna, en donde la mezcla se puede comprimir, o (ii) puede ser un núcleo recubierto, en donde el agente activo y el agente capaz de generar presión interna se encuentran en dos capas diferentes, en donde también las capas pueden ser laminares o concéntricas. Se puede obtener un núcleo de una cápsula o un comprimido mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en el arte. Se pueden usar distintos sacabocados y moldes para obtener el núcleo, por ejemplo con forma de cápsula, estándar cóncavos, ovales, triangulares y otras formas usadas convencionalmente en el arte de la farmacéutica.

El núcleo del sistema de retención gástrica está recubierto por una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componente expansibles. Los polímeros formadores de película usados convencionalmente y conocidos por los expertos en el arte son adecuados para el uso en la composición de cubierta de la presente invención. Los ejemplos de polímeros formadores de película que se pueden usar en la presente invención incluyen, sin limitaciones, derivados de celulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido acrílico con enlaces cruzados con vinilglicoles y sus mezclas. El polímero formador de película se puede usar en una cantidad que

varia de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 70% en peso de la composición de cubierta.

La presente invención también provee un sistema de retención gástrica en donde la cubierta expansible comprende (a) una primera cubierta formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta, y (b) una segunda cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre la primera cubierta. Los agentes que se pueden usar para generar presión interna, tal como se usa en la primera cubierta, ya se definieron con anterioridad. La presente invención en consecuencia provee dos tipos de sistemas de retención gástrica: (1) un sistema de retención gástrica que comprende un comprimido o núcleo de cápsula y una cubierta expansible que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles, y (2) un sistema de retención gástrica que comprende un comprimido o núcleo de cápsula, una primera cubierta que comprende un agente capaz de generar presión interna y una segunda cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles.

Cabe destacar que la cubierta expansible en el primer sistema es similar a la segunda cubierta en el segundo sistema, y se puede referir como cubierta externa. La primera cubierta del segundo sistema se puede denominar subcubierta. Los sistemas tienen capacidad de rápida flotación y expansibilidad hasta un tamaño adecuado para la retención del sistema en el estómago.

Los componentes expansibles que se pueden usar en la composición de la cubierta externa se seleccionan del grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus

mezclas. Los agentes generadores de gas que se pueden usar, y las cantidades en las cuales se pueden usar se definieron en la presente con anterioridad. Los ejemplos de polímeros que aumentan mucho de tamaño que se pueden usar en la presente invención incluyen:

5

- grados de ésteres de celulosa que aumentan de tamaño tales como hidroxialquil C₁₋₄ alquil C₁₋₄ celulosas, carboxialquilcelulosas, hidroxialquilo C₁₋₄ celulosas, de preferencia hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, con mayor preferencia un grado de alta viscosidad de hidroxietilcelulosa;

10

- gomas de origen vegetal, animal, mineral o sintético tales como (i) agar, alginatos, carragenano, furcellarano derivado de plantas marinas, (ii) goma guar, goma arábica, goma tragacanto, goma caraya, goma de algarroba, pectina derivada de plantas terrestres, (iii) polisacáridos microbianos tales como dextrano, goma gelano, goma ramsano, goma welano, goma xantán, y (iv) gomas sintéticas o semisintéticas tales como alginato de propilenglicol, hidroxipropilguar y almidones modificados tales como glicolato de almidón y sodio;

15

20

- polímeros y copolímeros de ácido acrílico, tales como polímero de ácido acrílico con enlaces cruzados con vinilglicol y generalmente conocidos como policarbófilos, polímeros disponibles con el nombre comercial Carbopol®, y similares;

25

- un polímero de vinilpirrolidona tal como polivinilpirrolidona con enlaces cruzados de crospovidona; copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo; o sus mezclas.

Los polímeros que aumentan mucho de tamaño se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de la cubierta. Los ejemplos de superdesintegrantes que se pueden usar incluyen, sin limitaciones, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico, copolímero de metacrilato de potasio-divinilbenceno, alcoholes polivinílicos, amilosa, amilosa con enlaces cruzados, derivados de almidón, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, alfa, beta y gamma ciclodextrina y derivados de dextrina. El superdesintegrante se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de cubierta. El núcleo está recubierto por una ganancia en peso de hasta aproximadamente dos veces el peso del núcleo con la composición de cubierta. En una forma de realización de la presente invención, la cubierta se obtiene al usar una mezcla que comprende glicolato de almidón y sodio, bicarbonato de sodio, al menos un polímero de ácido acrílico y policarbófilo.

La composición de la cubierta externa también puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables tales como formadores de canales seleccionados de excipientes hidrosolubles tales como manitol, lactosa, sales de halógeno de metales alcalinos y alcalinotérreos, y similares, y sus mezclas. Estos formadores de canales se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 95% en peso de la composición de cubierta.

La composición de cubierta también puede comprender modificadores de pH tales como sales de carbonato y bicarbonato de metales alcalinos y alcalinotérreos, aminoazúcares tales como meglumina, ácidos farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas. Estos modificadores de pH se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso de la

composición de cubierta. La composición de cubierta puede comprender agentes antiviscosidad tales como talco, sílice coloidal, y similares. Los agentes antiviscosidad se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso de la composición de cubierta. La

5 composición de cubierta también puede comprender plastificantes tales como Tweens, ftalato de dietilo, polietilenglicoles, y similares, y sus mezclas. Estos plastificantes se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso de la composición de cubierta. La composición de cubierta también puede comprender ligadores convencionalmente usados en el

10 arte. Los ligadores se pueden usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso de la composición de cubierta.

La primera cubierta, o la subcubierta a que se hace referencia en la presente,

15 comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta. Los ejemplos de excipientes farmacéuticos que se pueden usar como el agente capaz de generar presión interna, y las cantidades en las cuales se usan se definieron antes en la presente. La primera composición de cubierta también puede comprender un superdesintegrante seleccionado del grupo que comprende

20 carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas. El superdesintegrante se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso de la composición de cubierta. La subcubierta está recubierta hasta una ganancia de peso de

25 aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso del núcleo. En una forma de realización, se usa una mezcla de ácido algínico, bicarbonato de sodio y glicolato de almidón y sodio para obtener la subcubierta. La primera cubierta se

puede proporcionar en el núcleo por tecnología de cubierta de compresión, cubierta de película o cubierta de polvo seco conocido por los expertos en el arte.

La cubierta externa se obtiene al recubrir el comprimido o núcleo de cápsula con una composición de cubierta, que se obtiene al mezclar el polímero formador de película y uno o más componentes expansibles, tales como el(os) componente(s) expansible(s) se suspende en un vehículo no solvente. Alternativamente, el núcleo se puede recubrir con una solución de la suspensión del polímero formador de película y una cubierta de polvo seco de uno o más componentes expansibles mediante tecnología de cubierta en polvo conocida.

La presente invención también provee un nuevo método de cubierta. La subcubierta se deposita sobre el comprimido del núcleo de cápsula mediante una suspensión que comprende un agente capaz de generar presión interna, tal como por ejemplo un par generador de gas, en un vehículo no solvente. El uso de un vehículo no solvente asegura que el agente generador de gas no comienza a reaccionar mientras se recubre el núcleo, y hasta que el sistema entra en contacto con un medio acuoso. La cubierta externa se deposita mediante el uso de una suspensión del polímero formador de película y uno o más componentes expansibles en un no solvente. La película formada en consecuencia tiene capacidad para expandirse, tiene excepcional fuerza física y a la vez se forma con relativa facilidad. El nuevo método de cubierta usado en la presente invención permite depositar mayores cantidades de sólidos sobre el núcleo, que no habría sido posible por los métodos convencionales de cubierta de película conocidos en el arte. El nuevo método de cubierta también posibilita el uso de polímero formador de películas con elevado peso molecular y polímeros con elevada viscosidad. Los métodos convencionales de cobertura hacen conveniente usar solo polímeros de bajo peso molecular con moderada a baja viscosidad. El uso de

polímeros de alto peso molecular y/o viscosidad elevada no era conocido en el arte para proporcionar películas continuas capaces de expandir y mantener su integridad física durante períodos prolongados, en las condiciones de uso. El nuevo método de cubierta de la presente invención también es útil para recubrir cápsulas de gelatina conocidas en el arte por ser difíciles de recubrir. En consecuencia, la presente invención provee una nueva composición de cubierta y un nuevo método para recubrir comprimidos y cápsulas, en donde el método es capaz de depositar una mayor cantidad de sólidos, comparado con métodos de cubierta convencionales, y aun proveer una forma de dosificación recubierta que es compacta. Cabe destacar que si bien se deposita una mayor cantidad de sólidos sobre un núcleo es posible usar métodos tales como cubierta por compresión, en donde la forma de dosificación de la cubierta obtenida en consecuencia es relativamente grande y puede ser difícil de deglutir.

El sistema de la presente invención también puede incluir diversos excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo desintegrantes tales como almidón, derivados de celulosa, gomas, polímeros con enlaces cruzados y similares; ligadores tales como almidón, gelatina, azúcares, derivados de celulosa, polivinilpirrolidona y similares; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, dióxido de silicio coloidal, polietilenglicol, derivados de celulosa tales como carboxialquilcelulosa y sus sales alcalinas, y similares; y sus mezclas.

El sistema de la presente invención también puede incluir una cubierta superior que rodea la cubierta externa, en donde la cubierta superior se obtiene al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y un agente terapéuticamente activo que se libera inmediatamente. El agente

terapéuticamente activo en la cubierta superior puede ser igual o diferente del agente terapéuticamente activo que puede estar presente en el núcleo del sistema. La cubierta superior utiliza polímeros formadores de película conocidos por los expertos en el arte y usados convencionalmente en el arte del recubrimiento farmacéutico. Además, el sistema puede comprender una cubierta de sello inerte entre la cubierta externa y la cubierta superior. La cubierta de sello se obtiene al aplicar una composición de cubierta que comprende agentes formadores de película convencionales. La cubierta de sello también puede estar presente entre el núcleo y la subcubierta o cubierta externa.

El sistema de la presente invención rápidamente aumenta de tamaño mientras mantiene su integridad física en fluidos gastrointestinales y no se rompen o explotan. Se logra una densidad baja por atrapamiento del gas generado por el agente generador de gas de manera tal que el sistema flota en los fluidos gástricos. El aumento de tamaño y el atrapamiento de gas pueden ocurrir rápidamente, de manera que el sistema, en donde el núcleo es un comprimido, tiene capacidad para lograr la flotación en menos de 30 minutos, de preferencia en menos de 15 minutos, cuando se coloca en medio acuoso. El sistema de retención gástrica en donde el núcleo es una cápsula tiene capacidad para flotar instantáneamente, cuando se coloca en un medio acuoso. El sistema de retención gástrica de la presente invención tiene capacidad para aumentar de tamaño hasta al menos dos veces su volumen original en aproximadamente 30 minutos, cuando se coloca en un medio acuoso. La cubierta externa tiene naturaleza expansible y retiene su rigidez ante la expansión, por lo que retiene la forma original del dispositivo, aun cuando el núcleo se puede desintegrar. El aumento de tamaño, la flotación y la integridad física de la cubierta externa del sistema en conjunto asegura y aumenta el tiempo de retención del sistema en el medio gástrico.

El agente terapéuticamente activo presente en el sistema de administración de fármaco con retención gástrica de la presente invención puede estar disponible en forma de liberación inmediata o en forma de liberación modificada, o una combinación de forma de liberación inmediata y forma de liberación modificada. El sistema puede comprender uno o más agentes terapéuticamente activos. En el caso de sistemas que proporcionan liberación controlada del(os) agente(s) terapéuticamente activo(s), un excipiente controlante de la tasa de liberación farmacéuticamente aceptable está presente en la mezcla con el(os) agente(s) terapéuticamente activo(s). El término "en mezcla con" tal como se usa en la presente incluye una mezcla física del excipiente controlador de la tasa con el agente activo en el núcleo, además de una membrana controlante de la tasa que recubre una composición del agente terapéuticamente activo. Por ejemplo, el agente terapéuticamente activo puede estar en la forma de multipartículas de liberación controlada, es decir en la forma de gránulos, pellets, perlas o minipíldoras que comprende el agente terapéuticamente activo en mezcla con uno o más excipientes controlantes de la tasa de liberación. Las multipartículas pueden estar presentes en el núcleo o en la cubierta del sistema de administración de fármaco con retención gástrica de la presente invención. Las multipartículas son útiles para proporcionar control independiente sobre la liberación del agente terapéuticamente activo, y también provee aislamiento del agente terapéuticamente activo de excipientes incompatibles. Los excipientes controlantes de tasa usados en la presente invención son los conocidos por expertos en el arte y usados convencionalmente.

La presente invención se puede resumir como sigue:

A1. Un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto que comprende:

- a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta, y
- b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre el núcleo del comprimido.

B1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en A1, en donde el agente capaz de generar presión interna se selecciona de un grupo que comprende agentes generadores de gas, los polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas.

C1. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica tal como se describe en B1 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

D1. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en C1, en donde el agente terapéuticamente activo está presente en el núcleo o la cubierta, o ambos.

E1. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en D1, en donde los agentes terapéuticamente activos presentes en el núcleo y la cubierta son iguales o diferentes.

F1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en B1, en donde el agente capaz de generar presión interna es un agente generador de gas seleccionado de un grupo que comprende carbonatos, bicarbonatos, sulfitos, cationes amonio, azida sódica y sus mezclas.

G1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en F1, en donde el agente generador de gas está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso del núcleo.

5 H1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en F1, en donde el agente capaz de generar presión interna es bicarbonato de sodio.

I1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en F1, en donde el agente capaz de generar presión interna también comprende una fuente ácida
10 seleccionada de un grupo que comprende ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido algínico, ácido acrílico o sus sales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y sus mezclas.

15 J1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en B1, en donde el agente capaz de generar presión interna es un superdesintegrante seleccionado de un grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas.

20 K1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en n, en donde el superdesintegrante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso del núcleo.

25 L1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en B1, en donde el agente capaz de generar presión interna es un polímero que aumenta mucho de tamaño seleccionado de un grupo que comprende óxido de polietileno de alto

peso molecular, polímeros y copolímeros de ácido acrílico que aumentan mucho de tamaño, copolímeros de ácido acrílico con vinilglicol, y similares, y sus mezclas.

5 M1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en L1, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso del núcleo.

10 N1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en A1, en donde la cubierta comprende polímero formador de película seleccionado del grupo que comprende derivados de celulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido acrílico con enlaces cruzados con vinilglicoles y sus mezclas.

15 O1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en N1, en donde el polímero formador de película se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 70% en peso de la composición de cubierta.

20 P1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en A1, en donde el componente expansible se selecciona de un agente capaz de generar gas, un polímero que aumenta mucho de tamaño, un superdesintegrante y sus mezclas.

25 Q1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en P1, en donde el agente capaz de generar gas se selecciona de un grupo que comprende carbonatos, bicarbonatos, sulfitos, cationes amonio, azida sódica y sus mezclas.

R1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en Q1, en donde el agente capaz de generar gas también comprende una fuente de ácido seleccionada de un grupo que comprende ácidos orgánicos tales como ácido

cltrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido alginico, ácido acrílico o sus sales, y sus mezclas.

5 S1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en Q1, en donde el agente capaz de generar gas está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso de la composición de cubierta.

10 T1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en Q1, en donde el agente capaz de generar gas es bicarbonato de sodio.

U1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en T1, en donde la cubierta también comprende ácido alginico.

15 V1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en P1, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño es seleccionado de un grupo que comprende derivados de celulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido acrílico con enlaces cruzados con vinilglicoles y sus mezclas.

20 W1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en V1, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de cubierta.

25 X1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en P1, en donde el superdesintegrante es seleccionado de un grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces

cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas.

5 Y1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en X1, en donde el superdesintegrante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de cubierta.

10 Z1. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en P1, en donde el componente expansible es una mezcla que comprende al menos un polímero de ácido acrílico, glicolato de almidón y sodio, bicarbonato de sodio, y policarbófilo.

15 A2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en A1, en donde la composición de cubierta se recubre hasta una ganancia de peso de hasta dos veces el peso del núcleo.

20 B2. Un sistema de administración de un fármaco con retención gástrica tal como se describe en C1, en donde uno o más agentes terapéuticamente activos está presente en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proporcionar una dosis de liberación inmediata de uno o más de los agentes terapéuticamente activos, y/o una dosis de liberación modificada de un agente terapéuticamente activo igual o diferente.

25 C2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en A1, en donde el sistema tiene un tiempo de flotación inferior a 30 minutos, cuando se coloca en un medio acuoso.

D2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en C2, en donde el sistema tiene un tiempo de flotación inferior a 15 minutos, cuando se coloca en un medio acuoso.

5 E2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en A1, en donde el sistema es capaz de aumentar el tamaño hasta al menos aproximadamente dos veces su volumen original en aproximadamente 30 minutos, cuando se coloca en un medio acuoso.

10 F2. Un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto tal como se describe en A1, en donde la cubierta expansible comprende:

a) una primera cubierta formada al aplicar una composición de cubierta sobre el núcleo de comprimido que comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta, y

b) una segunda cubierta formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre la primera cubierta.

20 G2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en F2, en donde el agente capaz de generar presión interna en la primera cubierta se selecciona de un grupo que comprende agente generador de gas, polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas.

25 H2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica tal como se describe en G2 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

- 5 I2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en G2, en donde la primera composición de cubierta también comprende un superdesintegrante seleccionado de un grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas.
- 10 J2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en G2, en donde la primera composición de cubierta se recubre hasta una ganancia de peso de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso del núcleo.
- K2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en G2, en donde la segunda composición de cubierta se recubre hasta una ganancia de peso de dos veces el peso del núcleo recubierto con la primera cubierta.
- 15 L2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en C1, en donde el sistema también comprende una cubierta superior que comprende un polímero formador de película y un agente terapéuticamente activo que se libera inmediatamente.
- 20 M2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en H2, en donde el sistema también comprende una cubierta superior que comprende un polímero formador de película y un agente terapéuticamente activo que se libera inmediatamente.
- 25 N2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en C1, en donde el sistema también comprende un agente terapéuticamente activo en la forma de partículas incluidas en la cubierta.

O2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en C1, en donde el sistema también comprende multipartículas de liberación controlada que comprenden uno o más agente terapéuticamente activo.

5 P2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en O2, en donde las multipartículas pueden estar presentes en el núcleo, en la cubierta o en ambos.

10 Q2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en A1, en donde la cubierta expansible es tal que mantiene la forma original del sistema tras la expansión.

R2. Un sistema de retención gástrica en la forma de una cápsula, que comprende:

15 a) un núcleo en la forma de una cápsula, en donde el núcleo comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta, y

20 b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre el núcleo de la cápsula.

25 S2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R2, en donde el agente capaz de generar presión interna se selecciona del grupo que comprende agentes generadores de gas, los polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas.

T2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica tal como se describe en S2 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

5 U2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T2, en donde el agente terapéuticamente activo está presente en el núcleo y la cubierta.

10 U2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T2, en donde los agentes terapéuticamente activos presentes en el núcleo y la cubierta son iguales o diferentes.

15 V2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en S2, en donde el agente capaz de generar presión interna es un agente generador de gas seleccionado de un grupo que comprende carbonatos, bicarbonatos, sulfitos, cationes amonio, azida sódica y sus mezclas.

20 W2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en V2, en donde el agente generador de gas está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso del núcleo.

X2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en W2, en donde el agente capaz de generar presión interna es bicarbonato de sodio.

25 Y2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en X2, en donde el agente capaz de generar presión interna también comprende una fuente de ácido seleccionada de un grupo que ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido

ascórbico, ácido glutámico, ácido algínico, ácido acrílico o sus sales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y sus mezclas.

5 Z2. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en S2, en donde el agente capaz de generar presión interna es un polímero que aumenta mucho de tamaño, seleccionado de un grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas.

10 A3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en Z2, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño polímero está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 90% en peso del núcleo.

15 B3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R2, en donde la cubierta comprende polímero formador de película seleccionado del grupo que comprende derivados de celulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido acrílico con enlaces cruzados con vinilglicoles y sus mezclas.

20 C3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en B3, en donde el polímero formador de película se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 70% en peso de la composición de cubierta.

25 D3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R2, en donde la cubierta comprende un componente expansible seleccionado de un agente capaz de generar gas, un polímero que aumenta mucho de tamaño, un superdesintegrante y sus mezclas.

E3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en D3, en donde el agente capaz de generar gas es seleccionado de un grupo que comprende carbonatos, bicarbonatos, sulfitos, cationes amonio, azida sódica y sus mezclas.

5 F3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en E3, en donde el agente capaz de generar presión interna también comprende una fuente de ácido seleccionada de un grupo que comprende ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido algínico, ácido acrílico o sus
10 sales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y sus mezclas.

G3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en E3, en donde el agente capaz de generar gas está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso de la composición de
15 cubierta.

H3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en E3, en donde el agente capaz de generar gas es bicarbonato de sodio.

20 I3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en D3, en donde el superdesintegrante es seleccionado de un grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas.

25 J3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en I3, en donde el superdesintegrante está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de cubierta.

K3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en D3, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño es seleccionado de un grupo que comprende derivados de celulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido acrílico con enlaces cruzados de vinilglicoles y sus mezclas.

5

L3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en K3, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de cubierta.

10

M3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en D3, en donde el componente expansible es una mezcla que comprende al menos un polímero de ácido acrílico, glicolato de almidón y sodio, bicarbonato de sodio, y policarbófilo.

15

N3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R2, en donde la composición de cubierta está recubierta con una ganancia de peso de hasta dos veces el peso del núcleo.

20

O3. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T2, en donde uno o más agentes terapéuticamente activos está presente en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proveer una dosis de liberación inmediata de uno o más de los agentes terapéuticamente activos, y/o una dosis de liberación modificada de agentes terapéuticamente activos iguales o diferentes.

25

P3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R2, en donde el sistema es capaz de aumentar de tamaño hasta al menos aproximadamente dos

veces su volumen original en aproximadamente 30 minutos, cuando se colocan en un medio acuoso.

5 Q3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R2, en donde el sistema es capaz de flotar instantáneamente, cuando se colocan en un medio acuoso.

R3. Un sistema de retención gástrica en la forma de una cápsula recubierta tal como se describe en R2, en donde la cubierta expansible comprende:

- 10
- a) una primera cubierta formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un agente capaz de generar presión interna sobre la cubierta, y
 - (b) una segunda cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más
 - 15 componentes expansibles sobre la primera cubierta.

S3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R3, en donde el agente capaz de generar presión interna en la primera composición de cubierta se selecciona de un agente capaz de generar gas, un polímero que aumenta mucho

20 de tamaño, un superdesintegrante y sus mezclas.

T3. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica tal como se describe en S3 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

25 U3. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T3 en donde el agente terapéuticamente activo está presente en el núcleo, en la cubierta, o en ambos.

5 V3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en S3, en donde el superdesintegrante es seleccionado de un grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas.

10 W3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R3, en donde la primera composición de cubierta está cubierta con una ganancia de peso de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso del núcleo.

X3. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R3, en donde la segunda composición de cubierta está revestida con una ganancia de peso de hasta dos veces el peso del núcleo revestido con la primera cubierta.

15 Y3. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T2, en donde el sistema también comprende una cubierta superior que comprende un polímero formador de película y un agente terapéuticamente activo que se libera de inmediato.

20 Z3. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T3, en donde el sistema también comprende a cubierta superior que comprende un polímero formador de película y un agente terapéuticamente activo que se libera de inmediato.

25 A4. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T2, en donde el sistema también comprende un agente terapéuticamente activo en la forma de partículas incluidas en la cubierta.

B4. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en T2, en donde el sistema también comprende multipartículas de liberación controlada que comprenden uno o más agente terapéuticamente activos.

5

C4. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica tal como se describe en B4, en donde las multipartículas pueden estar presentes en el núcleo, en la cubierta, o en ambos.

10

D4. Un sistema de retención gástrica tal como se describe en R2, en donde la cubierta expansible es tal que mantiene la forma original del sistema al aumentar de tamaño.

15

E4. Un proceso para recubrir un comprimido o núcleo de cápsula que comprende aplicar una composición de cubierta que comprende componentes expansibles en forma de polvo seco o suspendido en un vehículo no solvente.

20

F4. Un proceso tal como se describe en E4, en donde el componente expansible se selecciona de un agente capaz de generar gas, un polímero que aumenta mucho de tamaño, un superdesintegrante y sus mezclas.

25

G4. Un proceso tal como se describe en F4, en donde el agente capaz de generar gas es seleccionado de un grupo que comprende carbonatos, bicarbonatos, sulfitos, cationes amonio, azida sódica y sus mezclas.

H4. Un proceso tal como se describe en G4, en donde el agente capaz de generar presión interna también comprende una fuente ácida seleccionada de un grupo que comprende ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido

succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido algínico, ácido acrílico o sus sales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y sus mezclas.

5 I4. Un proceso tal como se describe en G4, en donde el agente capaz de generar gas está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso de la composición de cubierta.

10 J4. Un proceso tal como se describe en G4, en donde el agente capaz de generar gas es bicarbonato de sodio.

15 K4. Un proceso tal como se describe en F4, en donde el superdesintegrante es seleccionado de un grupo que comprende carboximetilcelulosa sódica con enlaces cruzados, polivinilpirrolidona con enlaces cruzados, glucolato de almidón y sodio, resinas de intercambio iónico y sus mezclas.

20 L4. Un proceso tal como se describe en K4, en donde el superdesintegrante está presente in una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de cubierta.

M4. Un proceso tal como se describe en F4, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño se selecciona del grupo que comprende derivados de celulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros de ácido acrílico con enlaces cruzados con vinilglicoles y sus mezclas.

25 N4. Un proceso tal como se describe en M4, en donde el polímero que aumenta mucho de tamaño está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de la composición de cubierta.

O4. Un proceso tal como se describe en F4, en donde el componente expansible es una mezcla que comprende al menos un polímero de ácido acrílico, glucolato de almidón y sodio, bicarbonato de sodio, y policarbófilo.

5 Los ejemplos siguientes no limitan el alcance de la invención y se usan meramente como ilustraciones.

Ejemplo comparativo 1

10 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende metformina se obtuvo como se menciona en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
Núcleo		
Clorhidrato de metformina	1000,0	81,97
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E50 LV)	20,0	1,64
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	20,0	1,64
Crospovidona	40,0	3,28
Bicarbonato de sodio	15,0	1,23
Celulosa microcristalina silificada (Prosolv SMCC 90)	100,0	8,19
Dióxido de silicio coloidal	7,0	0,57
Talco	9,0	0,74
Estearato de magnesio	9,0	0,74
Subcubierta		
Ácido algínico	107,81	Recubierta hasta una ganancia en peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo
Bicarbonato de sodio	21,56	
Glucolato de almidón y sodio	53,91	
Manitol SD 25	26,95	
Polivinilpirrolidona (pVP K-90F)	25,15	
Talco	6,47	
Tween 20	2,16	

Cubierta externa		
Eudragit L-100-55	105,78	Recubierta hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo subcubierto
Tween 20	0,74	
Polietilenglicol (PEG 400)	1,86	
Talco	2,97	

Clorhidrato de metformina, HPMC E50L V, crospovidona y PVP K-90F se mezclaron y granularon con agua purificada. Los gránulos obtenidos en consecuencia se tiñeron, molieron y mezclaron con bicarbonato de sodio, crospovidona, Prosolv SMCC 90, dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio. La mezcla obtenida en consecuencia se comprimió para obtener el núcleo. Este núcleo luego se recubrió con una suspensión que comprende ácido algínico, bicarbonato de sodio, glucolato de almidón y sodio, manitol, PVP K-90F, talco y Tween 20 en alcohol isopropílico hasta una ganancia de peso de 20% en peso del núcleo para obtener la subcubierta. Esta luego se recubrió con una composición de cubierta que comprende Eudragit L-100-55, Tween 20, PEG 400 y talco en alcohol isopropílico hasta una ganancia de peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo con subcubierta.

Los comprimidos obtenidos en consecuencia, colocados en 100 ml de ácido clorhídrico 0,01 N, no flotaron durante 8 horas. Los comprimidos tampoco aumentaron de tamaño lo suficiente, es decir se halló que aumentaron solo hasta aproximadamente 1,5 veces su volumen después de 20 horas. En consecuencia, los comprimidos de este ejemplo no poseían las características deseadas de retención gástrica constante y prolongada.

Ejemplo comparativo 2

Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende el núcleo tal como se menciona en el ejemplo comparativo 1, y que se recubre con

una subcubierta tal como se menciona en el ejemplo comparativo 1, se recubrió con una cubierta externa tal como se menciona en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E5)	13,04	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo con subcubierta
Eudragit L-100-55	73,91	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

5

El comprimido con subcubierta se preparó tal como se mencionó en el ejemplo comparativo ejemplo 1 anterior. La cubierta externa se obtuvo al recubrir con una solución de HPMC E5, Eudragit L-100-55 y auxiliares de cubierta en alcohol isopropílico y diclorometano, hasta una ganancia de peso de 8,5% en peso del núcleo con subcubierta.

10

Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el Índice de aumento de tamaño, es decir el aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 3 siguiente.

15

Tabla 3

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño luego de 30 minutos
0,01 N de HCl	No flotó hasta 7 horas	1,1
Buffer de pH 4,5	No flotó hasta 7 horas	1,1

Los comprimidos no flotaron antes de aproximadamente 7 horas. Se observaron pequeñas vesículas en la cubierta luego de 30 minutos, la cubierta se rompió luego de 1 hora y se observó escape de gas en la forma de burbujas. En consecuencia, dicha cubierta no es adecuada para un sistema de retención gástrica.

Ejemplo 1

Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende metformina se obtuvo tal como se menciona en la Tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
Núcleo		
Clorhidrato de metformina	750,0	81,97
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E50 LV)	15,0	1,64
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	15,0	1,64
Crospovidona	30,0	3,28
Bicarbonato de sodio	11,25	1,23
Celulosa microcristalina silificada (Prosolv SMCC 90)	75,0	8,19
Dióxido de silicio coloidal	5,25	0,57
Talco	6,75	0,74
Estearato de magnesio	6,75	0,74
Subcubierta		
Acido algínico	76,00	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo
Bicarbonato de sodio	15,30	
Glucolato de almidón y sodio	38,00	
Manitol SD 25	19,00	
Polivinilpirrolidona (pVP K-90F)	17,70	
Talco	4,50	
Tween 20	1,50	
Cubierta externa		
Noveon AA 1	5,64	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5%
Bicarbonato de sodio	11,30	
Eudragit L-100-55	45,12	

Manitol SD 25	45,12	
Glucolato de almidón y sodio	13,16	
Tween 20	0,75	
PEG 400	1,90	
Talco	3,01	
Cubierta superior		
Clorhidrato de metformina	250,0	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 24%
Opadry YS-2-7013 Clear	35,0	

5

El núcleo con subcubierta se obtuvo tal como se mencionó en el ejemplo comparativo 1 anterior. Luego se recubrió con una composición de cubierta que comprende Noveon AA1, bicarbonato de sodio, Eudragit L 100-55, manitol, glucolato de almidón y sodio, Tween 20, PEG 400, talco y alcohol isopropílico hasta una ganancia de peso de aproximadamente 8,5% en peso. Los comprimidos obtenidos en consecuencia se recubrieron con una cubierta superior que comprende la liberación inmediata de una fracción de clorhidrato de metformina hasta una ganancia de peso de aproximadamente 24% con una solución de cubierta que comprende clorhidrato de metformina y Opadry.

10

15

Las soluciones de cubierta usadas para obtener la subcubierta y la cubierta externa, en este y todos los demás ejemplos, se prepararon al mezclar los ingredientes de la composición de cubierta y suspenderlos en un portador adecuado, con agitación mediante un agitador superior, seguido de la introducción de la mezcla en un molino de coloide. La mezcla se molió durante aproximadamente 30 minutos y la dispersión así obtenida se usa como cubierta.

20

Los comprimidos se sometieron a estudios de disolución mediante un aparato de disolución de United States Pharmacopoeia, tipo II, a 50 rpm, con 1000 ml del medio de disolución. Los resultados se registraron en la Tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Tiempo (horas)	% de disolución acumulado		
Medio de disolución usado	0,01 N de HCl	Buffer de pH 3,0	Buffer de pH 4,5
0	0	0	0
1	19	23	21
2	23	24	24
4	36	35	44
8	63	65	80
12	82	81	92
16	89	89	96
20	93	96	98
24	96	97	100

Los comprimidos obtenidos se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el Índice de aumento de tamaño, es decir el aumento de volumen de la forma de dosificación. Los comprimidos se introdujeron en 100 ml de HCl 0,01 N y buffer pH 4,5 buffer para la evaluación. El Índice de aumento de tamaño de la forma de dosificación de la presente invención se calculó como sigue. La forma de dosificación así fabricada, en cápsula o capsulita, se supuso de un volumen equivalente a un cilindro sólido tridimensional, es decir se descartaron los bordes curvos de la cápsula/capsulita, y se calculó el volumen en consecuencia. El índice de aumento de tamaño se calculó como el aumento de volumen de la forma de dosificación después de 30, 60, 120 y 240 minutos, suponiendo que la masa de mayor tamaño también era un cilindro.

Los resultados se registraron en la Tabla 6 siguiente, en donde el tiempo de flotación está en minutos, y el Índice de aumento de tamaño es la cantidad de veces que aumentó el volumen de la forma de dosificación en función del tiempo.

Tabla 6

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño		
		30 min	60 min	120 min
HCl 0,01 N	33	1,8	2,14	2,5
Buffer de pH 3,0	27	1,8	1,9	2,5
Buffer de pH 4,5	12	-	2,26	3,15

5 En consecuencia, del ejemplo anterior surge que la composición de la cubierta externa afecta significativamente la flotación y el Índice de aumento de tamaño del sistema de administración de fármaco con retención gástrica de la presente invención.

Ejemplo 2

10 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un núcleo de subcubierta similar al usado en el ejemplo 1 se recubrió con una composición de cubierta externa mencionado en la Tabla 7 siguiente.

Tabla 7

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Noveon AA1	13,46	Recubierto hasta una ganancia en peso de 8,5% en peso del núcleo con subcubierta
Eudragit L-100-55	45,28	
Manitol SD 25	22,64	
Glicolato de almidón y sodio	13,46	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

15 Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el Índice de aumento de

99
51

tamaño, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 8 siguiente.

Tabla 8

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño		
		30 min	60 min	110 min
0,01 N de HCl	10-12	2,3	2,3	2,4
Buffer de pH 4,5	8-9	4	5,38	9,9

5

Ejemplo 3

Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un núcleo con subcubierta similar al usado en el ejemplo 1, se recubrió con una composición de cubierta externa mencionado en la Tabla 9 siguiente.

10

Tabla 9

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Eudragit L-100-55	52,17	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo con subcubierta
Manitol SD 25	26,08	
Glucolato de almidón y sodio	15,21	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el índice de aumento de tamaño, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 10 siguiente.

15

Tabla 10

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño			
		30 min	60 min	120 min	24 horas
0,01 N de HCl	13-14	2,6	2,4	3	16,6
Buffer de pH 4,5	13-14	2,5	2,5	3	11,2

Ejemplo 4

5 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un núcleo con subcubierta similar al usado en el ejemplo 1, se recubrió con una composición de cubierta externa mencionada en la Tabla 11 siguiente.

Tabla 11

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Noveon AA 1	2,29	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo con subcubierta
Bicarbonato de sodio	9,16	
Eudragit L-100-55	36,64	
Manitol SD 25	36,64	
Glicolato de almidón y sodio	10,69	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

10 Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el índice de aumento de tamaño, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 12 siguiente.

Tabla 12

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño			
		30 min	60 min	120 min	24 horas
0,01 N de HCl	7	2	2,8	3,5	5,5
Buffer de pH 4,5	7	2,7	4,1	5	10,5

Ejemplo 5

Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un núcleo con subcubierta similar al usado en el ejemplo 1, se recubrió con una composición de cubierta externa mencionada en la Tabla 13 siguiente.

Tabla 13

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Eudragit L-100-55	40,68	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo con subcubierta
Bicarbonato de sodio	10,17	
Glucolato de almidón y sodio	16,95	
Manitol SD 25	27,12	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el índice de aumento de tamaño, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 14 siguiente.

Tabla 14

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño
		24 horas
0,01 N de HCl	1	8,2
Buffer de pH 4,5	5-6	9,1

Ejemplo 6

5 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un núcleo con subcubierta similar al usado en el ejemplo 1, se recubrió con una composición de cubierta externa mencionada en la Tabla 15 siguiente.

Tabla 15

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Eudragit L-100-55	33,89	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso del núcleo con subcubierta
Hidroxipropilmetilcelulosa	11,86	
Bicarbonato de sodio	10,17	
Glucolato de almidón y sodio	11,86	
Manitol SD 25	27,12	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

10 Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el índice de aumento de tamaño, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 16 siguiente.

Tabla 16

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño		
		30 min	60 min	120 min
0,01 N de HCl	6	2,6	2,7	3,6
Buffer de pH 4,5	6	2,8	2,9	3,6

Ejemplo 7

- 5 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un núcleo con subcubierta similar al usado en el ejemplo 1, se recubrió con una composición de cubierta externa mencionada en la Tabla 17 siguiente.

Tabla 17

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Eudragit L-100-55	32,88	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso de núcleo con subcubierta núcleo
Noveon AA1	4,11	
Bicarbonato de sodio	8,22	
Glucolato de almidón y sodio	9,59	
Manitol SD 25	41,09	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

10

Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el Índice de aumento de tamaño, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 18 siguiente.

Tabla 18

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño		
		30 min	60 min	120 min
0,01 de HCl	8-12	1,7	7,8	3,5
Buffer de pH 4,5	8-9	1,7	402	5

Ejemplo 8

5 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un núcleo con subcubierta similar al usado en el ejemplo 1, se recubrió con una composición de cubierta externa mencionada en la Tabla 19 siguiente.

Tabla 19

Ingredientes	Cantidad (% p/p)	
Cubierta externa		
Eudragit L-100-55	40,68	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 8,5% en peso de núcleo con subcubierta núcleo
Noveon AA1	5,08	
Bicarbonato de sodio	10,17	
Glucolato de almidón y sodio	11,86	
Manitol SD 25	27,12	
Tween 20	0,59	
PEG 400	1,49	
Talco	2,39	

10 Los comprimidos obtenidos en consecuencia se evaluaron respecto del tiempo requerido para flotar, es decir tiempo de flotación, y el índice de aumento de tamaño, es decir aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 20 siguiente.

Tabla 20

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño		
		30 min	60 min	120 min
0,01 N de HCl	-8	208	2,5	303
Buffer de pH 4,5	8	305	3,5	509

Ejemplo 9

5 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende baclofeno se preparó tal como se menciona en la Tabla 21 siguiente.

Tabla 21

Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (% p/p)
Núcleo		
Baclofeno	22,5	5,49
Acido fumárico	10,0	2,44
Manitol SD 200	264,5	64,5
Hidroxipropilcelulosa (HXF)	68,0	16,59
Bicarbonato de sodio	30,0	7,32
Dióxido de silicio coloidal	5,0	1,22
Talco	5,0	1,22
Estearato de magnesio	5,0	1,22
Subcubierta		
Acido alginico	54,35	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 25% en peso de núcleo
Bicarbonato de sodio	10,87	
Glucolato de almidón y sodio	27,17	
Manitol SD 25	13,59	
Polivinilpirrolidona (pVP K-90F)	16,30	
Talco	3,26	
Tween 20	1,09	
Cubierta externa		
Noveon AA 1	4,41	Recubierto hasta una ganancia en peso de
Bicarbonato de sodio	8,82	

Eudragit L-100-55	35,29	aproximadamente 18% en peso
Eudragit S- LOO	8,82	
Manitol SD 25	35,29	
Glucolato de almidón y sodio	10,29	
Tween 20	0,59	
Polietilenglicol (PEG 400)	1,47	
Talco	2,35	
Ftalato de dietilo	6,62	
Cubierta superior		
Baclofeno	7,5	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 1,5%
Polivinilpirrolidona (povidona K-30)	1,50	
Talco	2,25	
Tween 20	0,40	

Se mezclaron baclofeno, ácido fumárico, manitol, hidroxipropilcelulosa, bicarbonato de sodio, dióxido de silicio coloidal, talco y estearato de magnesio para obtener una mezcla y se llenaron cápsulas de gelatina dura de tamaño O.

5 Las cápsulas llenas se recubrieron con una suspensión de cubierta que contenía ácido algínico, bicarbonato de sodio, glucolato de almidón y sodio, manitol, povidona, talco, Tween 20 en alcohol isopropílico hasta una ganancia de peso de aproximadamente 25% en peso de las cápsulas duras. Luego se introdujo la cubierta externa con una solución de cubierta que comprende Noveon AAI,

10 bicarbonato de sodio, Eudragit L-100-55, Eudragit S-100, manitol, glucolato de almidón y sodio, Tween 20, PEG, talco y ftalato de dietilo en alcohol isopropílico, en donde la solución se recubrió hasta aproximadamente 18% en peso. Por último, se introdujo una cubierta superior que comprende baclofeno, povidona K-30, talco y Tween 20 sobre las cápsulas hasta una ganancia de peso de

15 aproximadamente 1,5%, con una solución de cubierta en agua purificada.

Se observó que las cápsulas obtenidas en consecuencia flotaban inmediatamente después de la inmersión en un medio acuoso. Las cápsulas se evaluaron respecto del índice de aumento de tamaño, es decir el aumento de volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 22 siguiente.

20

Tabla 22

Medio usado	Índice de aumento de tamaño		
	30 min	60 min	120 min
0,01 N de HCl	2,12	-2,5	-3,0
Buffer de pH 4,5	-2,84	-3,15	3,53

Ejemplo 10

Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende carbidopa y levodopa se preparó tal como se menciona en la Tabla 23 siguiente.

Tabla 23

Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (% p/p)
Núcleo		
Carbidopa monohidrato	41,3	7,5
Levodopa	150,0	27,27
Ácido fumárico	10,0	1,82
Manitol SD 200	161,7	29,4
Crospovidona	25,0	4,55
Dióxido de silicio coloidal	3,0	0,55
Celulosa microcristalina silificada (Prosolv SMCC 90)	150,0	27,27
Talco	4,5	0,82
Estearato de magnesio	4,5	0,82
Subcubierta		
Ácido algínico	54,35	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo
Bicarbonato de sodio	10,87	
Glicolato de almidón y sodio	27,17	
Manitol SD 25	13,59	
Polivinilpirrolidona (PVP K-90F)	16,30	
Tale	3,28	
Tween 20	1,09	
Cubierta externa		

Noveon AA1	4,41	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 14,5% en peso del núcleo recubierto con la subcubierta
Bicarbonato de sodio	8,82	
Eudragit L-100-55	32,35	
Eudragit S-100	2,94	
Manitol SD 25	44,11	
Glicolato de almidón y sodio	10,29	
Tween 20	0,59	
Poli(etilenglicol) (PEG 400)	1,47	
Talco	2,35	
Fitato de dietilo	5,29	
Cubierta de sellado		
Opadry blanco YS-I-7003	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 3 %	
Cubierta superior		
Carbidopa	12,50	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 11 % en peso del núcleo recubierto por el sellado
Levodopa	50,0	
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	12,50	
Talco	20,83	
Tween 20	3,33	

Las cápsulas recubiertas se prepararon según los ejemplos antes mencionados.

Ejemplo 11

- 5 Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende baclofeno se preparó tal como se menciona en la Tabla 24 siguiente.

Tabla 24

Ingredientes	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (% p/p)
Núcleo		
Baclofeno	22,5	5,49
Ácido fumárico	10,0	2,44
Manitol SD 200	200,5	48,90
Noveon AA1	108,0	26,34
Bicarbonato de sodio	54,0	13,17
Dióxido de silicio coloidal	5,0	1,22
Talco	5,0	1,22
Estearato de magnesio	5,0	1,22

El núcleo se obtuvo al mezclar los excipientes con baclofeno y rellenar cápsulas de gelatina dura. La cápsula luego se recubrió con una subcubierta y una cubierta externa similar a los ejemplos anteriores.

5

Ejemplo 12

Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende baclofeno se obtuvo tal como se menciona en la Tabla 25 siguiente.

Tabla 25

Ingredientes	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (% p/p)
Núcleo		
Baclofeno	22,5	3,38
Ácido fumárico	10,0	1,50
Manitol SD 200	264,50	39,77
Crospovidona	55,0	8,27
Bicarbonato de sodio	30,0	4,51
Celulosa microcristalina silificada (Prosolv SMCC 90)	253,0	38,05
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	15,0	2,26
Dióxido de silicio coloidal	5,0	0,75
Talco	5,0	0,75
Estearato de magnesio	5,0	0,75
Cubierta de sellado		
Hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC 5 cps)	20,49	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 3% en peso del núcleo
Subcubierta		
Ácido algínico	60,39	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 20% en peso del núcleo recubierto por el sellado
Bicarbonato de sodio	12,08	
Glicolato de almidón y sodio	30,20	
Manitol SD 25	15,10	
Polivinilpirrolidona (PVP K-	18,12	

90F)		
Talco	3,62	
Tween 20	1,21	
Cubierta externa		
Noveon AA1	4,00	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 12% en peso del núcleo Con la cubierta de sellado y la subcubierta
Bicarbonato de sodio	8,00	
Eudragit L-100-55	31,99	
Eudragit 8-100	8,00	
Manitol SD 25	31,99	
Glicolato de almidón y sodio	9,33	
Tween 20	0,53	
Polietilenglicol (PEG 400)	1,33	
Talco	2,13	
Etalato de dietilo	4,00	
Cubierta superior		
Baclofeno	7,5	Recubierto hasta una ganancia en peso de aproximadamente 1,2% en peso del núcleo recubierto
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	1,50	
Talco	2,25	
Tween 20	0,40	

Los comprimidos recubiertos se obtuvieron tal como se mencionó en los ejemplos anteriores. El núcleo recubierto con la subcubierta se colocó en 100 ml de HCl 0,01 N y buffer de pH 4,5. Se halló que los comprimidos con subcubierta permanecieron en la base del recipiente y comenzaron a desintegrarse después de aproximadamente 3 minutos, y se desintegraron por completo en aproximadamente 6 minutos.

Los núcleos con subcubierta se recubrieron con la cubierta externa y se colocaron en 100 ml de HCl 0,01 N y buffer de pH 4,5. Los comprimidos se evaluaron respecto del tiempo necesario para flotar, es decir tiempo de flotación, y el índice de aumento de tamaño, es decir el aumento del volumen de la forma de dosificación. Los resultados se registraron en la Tabla 26 siguiente.

Tabla 26

Medio usado	Tiempo de flotación (minutos)	Índice de aumento de tamaño			
		30 min	120 min	180 min	210 min
0,01 N de HCl	9	2,44	3,50	3,82	4,20
Buffer de pH 4,5	9	3,08	4,93	5,25	6,77

Si bien la invención se ha descrito en referencia a formas de realización específicas, se hizo solo con fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes del espíritu y el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto que comprende:
 - 5 (a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión sobre la cubierta, y
 - (b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre el núcleo del comprimido para
10 formar una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.
2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agente capaz de
15 generar presión interna se selecciona de un grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas.
3. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que
20 comprende un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 2 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
4. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 3 en donde uno o más agentes
25 terapéuticamente activos se encuentran en forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proporcionar una dosis de liberación inmediata de uno o más de los agentes terapéuticamente activos,

y/o una dosis de liberación modificada del(os) mismo(s) o diferente(s) agente(s) terapéutico(s).

- 5 5. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el sistema tiene un tiempo de flotación inferior a 15 minutos, cuando se coloca en un medio acuoso.
- 10 6. Un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto que comprende:
- (a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión sobre la cubierta, y
- 15 (b) una segunda cubierta formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre la primera cubierta, por lo que la segunda cubierta forma una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.
- 20 7. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 6 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
8. Un sistema de retención gástrica en la forma de una cápsula recubierta, que comprende:
- 25 (a) un núcleo en la forma de una cápsula, en donde el núcleo comprende un agente capaz de generar presión sobre la cubierta, y
- (b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o

más componentes expansibles sobre el núcleo de la cápsula para formar una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.

- 5 9. Un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el agente capaz de generar presión interna se selecciona de un grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas.
- 10
10. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 9 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 15
11. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 10 en donde uno o más agentes terapéuticamente activos están presentes en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proveer una dosis de liberación inmediata de uno o más agentes terapéuticamente activos, y/o
- 20 una dosis de liberación modificada del(os) mismo(s) o diferente(s) agente(s) terapéutico(s).
12. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el sistema es
- 25 capaz de flotar instantáneamente, cuando se coloca en un medio acuoso.
13. Un proceso para recubrir un núcleo de comprimido o cápsula que comprende aplicar una composición de cubierta que comprende

componentes expansibles en forma de polvo seco o suspendido en un
vehículo no solvente.

SISTEMA DE RETENCIÓN GÁSTRICA

RESUMEN

- 5 La presente invención provee un nuevo sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido o una cápsula recubierta con una cubierta expansible, más particularmente, con una cubierta expansible que comprende un polímero formador de película y un componente expansible.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
**SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES
 LIMITED,
 SHRIVASTAVA, Ratnesh
 ACME PLAZA,
 ANDHERI-KURLA ROAD, ANDHERI (E)
 400059 MUMBAI
 India**

PCT

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 INTERNATIONAL PRELIMINARY
 REPORT ON PATENTABILITY**
 (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
 (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
 (day/month/year) **14 September 2006 (14.09.2006)**

Applicant's or agent's file reference
GRID 101

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IN 2005/000091

International filing date (day/month/year)
24 March 2005 (24.03.2005)

Priority Date (day/month/year)
25 March 2004 (25.03.2004)

Applicant

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED ET AL

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purpose of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/AT

**Austrian Patent Office
 Dresdner StraÙe 87
 A-1200 Vienna/Austria
 FAX No. +43 / 1 / 53424-200**

Authorized officer

HOFBAUERTelephone No. **+43 / 1 / 53424 - 225**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GRID 101	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IP/PA/416)	
International application No. PCT/IN 2005/000091	International filing date (day/month/year) 24 March 2005 (24.03.2005)	Priority Date (day/month/year) 25 March 2004 (25.03.2004)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC⁸: A61K 9/30 (2006.01); A61K 9/56 (2006.01)		
Applicant SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED ET AL		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examination Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I. ☒ Basis of the opinion
- II. ☐ Priority
- III. ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV. ☐ Lack of unity of invention
- V. ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI. ☐ Certain documents cited
- VII. ☒ Certain defects in the international application
- VIII. ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 October 2005 (11.10.2005)	Date of completion of this report 11 August 2006 (11.08.2006)
Name and mailing address of the IPEA/AT Austrian Patent Office Dresdner StraÙe 87 A-1200 Vienna Facsimile No. 1/53424/200	Authorized officer KRENN M. Telephone No. 1/53424/435

Form PCT/IP/PA/409 (cover sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/IN 2005/000091

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:^a

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-38, 41 (abstract), as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages 39-40, filed with the letter of 8 March 2006 (08.03.2006)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

^a Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item I and annexed to this report.

Form PCT/PEA/409 (Rux I) (July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/IN 2005/000001

II. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 4, 5, 11, 12

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
require an international preliminary examination (specify):

relate to the following subject matter which does not

☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 4, 5, 11, 12 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

Claims 4 and 11 are functional claims, because they do not disclose how an immediate resp. modified release is accomplished.

Characterization of gastric retention drug delivery systems by their release mode is insufficient (claims 5, 12).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 4, 5, 11, 12.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

121

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/IN 2005/000091V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability:
citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Claims 6, 7	YES
	Claims 1-3, 8-10, 13	NO
Inventive step (IS)	Claims —	YES
	Claims 1-3, 8-10, 13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-3, 8-10, 13	YES
	Claims —	NO

Citations and explanations (Rule 70.7)

As the applicant has abstained from responding to the Written Opinion, the objections made therein are still maintained:

Both WO 2003/011255 A1 and WO 2003/007916 A1 already refer to gastric retention controlled drug delivery systems composed of a core containing a pressure generating agent and an expandable coating; thus the subject matter of claims 1-3 and 13 is considered to be neither new nor inventive.

WO 2001/010405 A1 discloses a gastric retentive capsule formulation, which is coated with a release retarding agent, e.g. acrylic polymers. Additionally, the capsule contains gas generating agents. Said disclosure prevents both novelty and inventiveness of claims 8-10 and 13.

Claims 6 and 7, which refer to gastric retention systems with two different layers are considered to be new. However, inventiveness cannot be acknowledged for said claims, because due to a lack of disclosure concerning the function of said "first" coating an inventive character of said feature cannot be seen for the present.

Claims 4, 5, 11 and 12: see "Certain claims were found unsearchable".

Industrial applicability is given for claims 1-3, 8-10 and 13.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/IN 2005/000081

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The agent capable of generating internal pressure (claims 1, 6, 8) as well as the expandable components of the coating (claims 1, 6, 8) are essential features of the present invention; thus they have to be specified within all independent claims. The formulations "...formed by applying a coating composition..." and "...to form a film ... gastric milieu." (claims 1, 8) represent process features, which are not suitable to characterize a product; thus said formulations should be eliminated (claim 1). In claim 6 the disclosure of the composition of the first coating is lacking. In claim 13 the reference to preceding claims is lacking.

PCT/ IN 2005/000091

08 MARCH 2006

GRID_101

CLAIMS

1. A gastric retention system in the form of a unitary tablet comprising:
 - (a) a core in the form of a tablet comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
 - (b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the tablet core to form a film capable of expanding and maintaining its physical integrity in the gastric milieu.
2. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 1 wherein the agent capable of generating internal pressure is selected from a group comprising gas generating agents, highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof.
3. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as claimed in claim 2 and one or more therapeutically active agents.
4. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 3 wherein one or more therapeutically active agents is present in an immediate release form and/or in a modified release form to provide an immediately releasing dose of one or more of the therapeutically active agents, and/or a modified release dose of the same or different therapeutically active agent(s).
5. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 4 wherein the system has a dissolution time of less than 15 minutes, when placed in an aqueous medium.
6. A gastric retention system in the form of a coated tablet comprising:
 - (a) a core in the form of a tablet comprising an agent capable of generating internal pressure on the coat, and
 - (b) a second coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the first coating whereby the second coating forms a film capable of expanding and maintaining its physical integrity in the gastric milieu.
7. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as claimed in claim 6 and one or more therapeutically active agents.
8. A gastric retention system in the form of a unitary capsule, comprising:
 - (a) a core in the form of a capsule, the core comprising an agent capable of generating internal pressure on the coating, and
 - (b) an expandable coating formed by applying a coating composition comprising a film-forming polymer and one or more expandable components on the capsule core to

Pat/ 11-2006/11:00:00
00:00 00:00

GRIP_101

form a film capable of expanding and maintaining its physical integrity in the gastric milieu.

- 9 9. A gastric retention system as claimed in claim 8 wherein the agent capable of generating internal pressure is selected from a group comprising gas generating agents, highly swellable polymers, superdisintegrants and mixtures thereof.
- 10 10. A gastric retention drug delivery system comprising a gastric retention system as claimed in claim 9 and one or more therapeutically active agents.
- 10 11. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 10 wherein one or more therapeutically active agents is present in an immediate release form and/or in a modified release form to provide an immediately releasing dose of one or more of the therapeutically active agents, and/or a modified release dose of the same or different therapeutically active agent(s).
12. A gastric retention drug delivery system as claimed in claim 10, wherein the system is capable of instantaneously floating, when placed in an aqueous medium.
- 15 13. A process for coating a tablet or capsule core comprising applying a coating composition comprising expandable components in a dry powder form or suspended in a non solvent vehicle.

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De
LA AUTORIDAD INTERNACIONAL DE EXAMEN PRELIMINAR

PCT

Para:
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
SHRIVASTAVA, Ratnesh
ACME PLAZA,
ANDHERI-KURLA ROAD, ANDHERI E
400059 MUMBAI
INDIA

NOTIFICACIÓN DE LA TRANSMISIÓN
DEL INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

Fecha de Correo
(día/mes/año) 14 de Septiembre de 2006 (14.09.2006)

Archivo de referencia del solicitante o
del agente

GRID 101

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud internacional No.

PCT/IN 2005/000091

Fecha de presentación Internacional
(día/mes/año)

24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

Fecha de prioridad (día/mes/año)

25 de Marzo de 2004 (25.03.2004)

Solicitante:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

- 1 Por el presente se notifica al solicitante, que la Autoridad del Examen Preliminar Internacional, transmite el informe del examen preliminar y sus anexos, en caso de que haya alguno, establecido en la solicitud internacional.
- 2 Será transmitida una copia del informe y de sus anexos, si hay alguno, a la Oficina Internacional para comunicar a todas las oficinas elegidas.
- 3 La Oficina Internacional preparará una traducción en Inglés del informe pero no de los anexos, y transmitirá dicha traducción a las oficinas elegidas que requieran de dicho informe.

4 RECORDATORIO

El solicitante debe entrar a la fase nacional ante cada oficina elegida llevando a cabo ciertos requerimientos (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) dentro de los 30 meses de la fecha de la prioridad (o más tarde en algunas oficinas)(Artículo 39 (1))(ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formato PCT/IB/301).

Donde se requiera presentar traducción de la solicitud internacional a una oficina elegida, dicha traducción debe contener la traducción de alguno de los anexos del informe del examen preliminar. Es responsabilidad del solicitante preparar y suministrar dicha traducción directamente a cada oficina elegida.

Para mayores detalles con relación a los límites de tiempo disponibles y requerimientos de las oficinas elegidas, ver Volumen II de la guía del solicitante del PCT.

Se llama la atención a los solicitante en cuanto al Artículo 33(5), que suministra el criterio de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descrito en el Artículo 33(2) al (4), solamente sirve para propósitos del Examen Preliminar Internacional y "cualquiera de los estados designados pueden aplicar criterios diferentes o adicionales para los propósitos de decidir si, en el Estado, la invención reivindicada es patentable o no" (ver también Artículo 27 (5). Tales criterios adicionales se pueden relacionar, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, requerimientos que permitan la revelación, claridad y sustentación de las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correo del IPEA/
Oficina Austriaca de Patentes
Dresdner Strasse 87
A-1200 Vienna / Austria

Fax: +43 / 1 / 53424-200

Funcionario autorizado

HOFBAUER

Teléfono No. +43 / 1 / 53424-225

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Archivo de referencia del solicitante o del agente GRID 101	PARA ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión del Informe del Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/1PEA/416)
Solicitud internacional No. PCT/IN 2005/000091	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 25 de Marzo de 2004 (25.03.2004)
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP IPC: A61K 9/30 (2006.01); A61K 9/56 (2006.01)		
Solicitante: SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED		
1 Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36. 2 Este INFORME consiste en un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☒ Este informe también se acompaña de los ANEXOS, esto es, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido reformados y son la base de este Informe y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT Estos anexos consisten en un total de <u>2</u> hojas.		
3 Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Base del informe II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, altura inventiva y aplicación industrial IV ☐ Carencia de unidad de la invención V ☒ Declaración razonada según artículo 35(2) con relación a la novedad, altura inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan tal declaración VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☒ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		

Fecha de presentación de la demanda 11 de Octubre de 2005 (11.10.2005)	Fecha de completamiento de este informe 11 de Agosto de 2006 (11.08.2006)
Nombre y dirección de correo del IPEA/AT Oficina Austriaca de Patentes Dresdner Strasse 87 A-1200 Vienna Fax.: 1/53424/200	Funcionario autorizado KRENN M. Teléfono No. 1/53424/435

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/IN2005/000091

I. Base del Informe

1 Con relación a los elementos de la solicitud Internacional *

- ☐ La solicitud internacional como se presentó originalmente
- ☒ la descripción:
páginas 1-38, 41 (resumen) como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____.
- ☒ las reivindicaciones:
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____, modificadas (junto con cualquier declaración) bajo el Artículo 19
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas 39 - 40, presentadas con la carta de 8 de Marzo de 2006 (08.03.2006).
- ☐ los dibujos:
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____.
- ☐ la secuencia de la lista de partes de la descripción:
páginas _____ como se presentaron originalmente
páginas _____ presentadas con la demanda
páginas _____, presentadas con la carta de _____.

2 Con relación al idioma, todos los elementos antes marcados se pusieron a disposición y se suministraron a esta autoridad en el idioma en el que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique de otra forma en este punto.

Estos elementos se pusieron a disposición o se suministraron a esta autoridad en el siguiente idioma _____, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para fines de investigación internacional (según la Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 48.3(b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para fines de examen preliminar internacional (bajo la Regla 55.2 y/o 55.3)

3 Con relación a cualquier nucleótido y/o secuencia amino ácida descubierta en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en la lista de secuencia:

- ☐ contenida en la solicitud internacional en forma escrita
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible en computador
- ☐ suministrado con posterioridad a esta autoridad en forma escrita
- ☐ suministrado luego a esta autoridad en forma legible en computador
- ☐ la declaración que el listado de secuencia escrito suministrado posteriormente no va más allá del descubrimiento en la solicitud Internacional que se presentó ha sido suministrada
- ☐ la declaración que la información grabada en forma legible en computador es idéntica a la lista de secuencia escrita ha sido suministrada

4 Las reformas han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.

5 ☐ Este informe ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no han sido hechas, ya que se consideran que han ido más allá de lo revelado al momento de su presentación, como se indica en la casilla suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las hojas para reemplazar que han sido presentadas en la oficina receptora en respuesta a una solicitud hecha de acuerdo al artículo 14, se refieren a este informe como "originalmente presentado" y no son un anexo de este informe ya que no contienen correcciones (Regla 70.16 y 70.17).

** Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales correcciones debe ser referido al ítem 1 y debe ser anexo a este informe

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/IN 2005/000091

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial:

1. El cuestionamiento sobre si la invención reivindicada parece ser novedosa, tener nivel inventivo (no ser obvio), o tener aplicabilidad industrial no han sido examinadas con respecto a:
- ☐ la solicitud internacional completa
- ☒ reivindicaciones Nos. 4, 5, 11, 12
- porque:
- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. _____ se refieren a la siguiente materia la cual no requiere examinación preliminar internacional (se especifica):
- ☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican abajo elementos particulares) o dichas reivindicaciones 4,5,11, 12 no son claras por lo que no puede darse una opinión significativa (específica).
Las reivindicaciones 4 y 11 son reivindicaciones funcionales ya que no se revela como se logra una respuesta inmediata en una liberación modificada.
Es insuficiente la parte caracterizante de los sistemas de administración de drogas de retención gástrica por su modo de liberación (reivindicaciones 5, 12)
- ☒ No se estableció un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones 4,5,11,12

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/IN 2005/000091

V. Declaración razonada bajo el artículo 35(2) con relación a la novedad, altura inventiva o aplicación industrial:
citas y explicaciones que apoyan tal declaración.

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	6,7	Si
	Reivindicaciones	1-3, 6-10, 13	No
Altura inventiva (IS)	Reivindicaciones		Si
	Reivindicaciones	1-3, 6-10, 13	No
Aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones	1-3, 6-10, 13	Si
	Reivindicaciones		No

2 Citas y explicaciones (Regla 70.7)

Se mantienen las objeciones hechas ya que el solicitante no respondió a la opinión escrita.

Ambos documentos WO 2003/011255 A1 Y WO 2003/007918 A1 ya se refieren a sistemas de administración de droga controlada de retención gástrica compuesta de un núcleo que contiene un agente que genera presión y una cubierta expandible, por lo que se considera que el contenido de las reivindicaciones 1-3 y 13, no tienen novedad ni tampoco nivel inventivo.

El documento WO 2001/010405 A1 revela una formulación de cápsula retentiva gástrica, que está cubierta con un agente que retarda la liberación, eg. polímeros acrílicos. Adicionalmente la cápsula contiene agentes generadores de gas. Dicha revelación afecta la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones 8-10 y 13.

Se consideran novedosas las reivindicaciones 6 y 7 relacionadas con sistemas de retención gástrica con dos capas diferentes. Sin embargo, no puede reconocerse el nivel inventivo de dichas reivindicaciones; debido a la falta de revelación concerniente a la función de dicha "primera" recubierta, el carácter inventivo de dicha característica no puede verse en este caso.

Reivindicaciones 4,5,11 y 12: ver "No se efectuó búsqueda para ciertas reivindicaciones".

La aplicación industrial se da en las reivindicaciones 1-3, 6-10 y 13

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto que comprende:
 - 5 (a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión sobre la cubierta, y
 - (b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre el núcleo del comprimido para formar una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.
- 15 2. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agente capaz de generar presión interna se selecciona de un grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas.
- 20 3. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 2 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 25 4. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 3 en donde uno o más agentes terapéuticamente activos se encuentran en forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proporcionar una dosis de liberación inmediata de uno o más de los agentes terapéuticamente activos,

y/o una dosis de liberación modificada del(os) mismo(s) o diferente(s) agente(s) terapéutico(s).

5. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el sistema tiene un tiempo de flotación inferior a 15 minutos, cuando se coloca en un medio acuoso.

6. Un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto que comprende:

- (a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión sobre la cubierta, y
- (b) una segunda cubierta formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre la primera cubierta, por lo que la segunda cubierta forma una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.

7. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 6 y uno o más agentes terapéuticamente activos.

8. Un sistema de retención gástrica en la forma de una cápsula recubierta, que comprende:

- (a) un núcleo en la forma de una cápsula, en donde el núcleo comprende un agente capaz de generar presión sobre la cubierta, y
- (b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o

más componentes expansibles sobre el núcleo de la cápsula para formar una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.

- 5 9. Un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el agente capaz de generar presión interna se selecciona de un grupo que comprende agentes generadores de gas, polímeros que aumentan mucho de tamaño, superdesintegrantes y sus mezclas.
10. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica que comprende un sistema de retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 9 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 15 11. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 10 en donde uno o más agentes terapéuticamente activos están presentes en una forma de liberación inmediata y/o en una forma de liberación modificada para proveer una dosis de liberación inmediata de uno o más agentes terapéuticamente activos, y/o
20 una dosis de liberación modificada del(os) mismo(s) o diferente(s) agente(s) terapéutico(s).
- 25 12. Un sistema de administración de fármaco con retención gástrica según se reivindica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el sistema es capaz de flotar instantáneamente, cuando se coloca en un medio acuoso.
13. Un proceso para recubrir un núcleo de comprimido o cápsula que comprende aplicar una composición de cubierta que comprende

componentes expansibles en forma de polvo seco o suspendido en un
vehículo no solvente.

URGENT

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED,
SHRIVASTAVA, Ratnesh
ACME Plaza
Andheri-Kurla Road, Andheri(East)
Mumbai 400059
INDE

Date of mailing (day/month/year) 25 September 2006 (25.09.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference GRID_101	
International application No. PCT/IN2005/000091	
International filing date (day/month/year) 24 March 2005 (24.03.2005)	

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address ZALA, Yashoraj, Raguinh and DHARMAJIKARI, Nitin, Bhalachandra both of : 17/B, Mahal Industrial Estate Off Mahakuli Cross Road, Andheri (East) Mumbai 400083 India		State of Nationality IN	State of Residence IN
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☐ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address		State of Nationality	State of Residence
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The inventors identified in Box 1 are now recorded as applicants for the purpose of the US only.			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☐ the receiving Office	☐ the International Searching Authority	☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ the designated Offices concerned ☒ the elected Offices concerned ☐ other:
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Mulhausen Dorothee Facsimile No. +41 22 338 87 40 Telephone No. +41 22 338 96 72	

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1A2W1AN6N0

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

PCT/IN2005/000091

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO.

(PCT regla 92 bis.1 e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED
SHRIVASTAVA, Ratnesh
 ACME Plaza
 Andheri-Kurla Road, Andheri (East)
 Mumbai 400059
 INDIA

Fecha de correo (día/mes/año)
 25 de Septiembre de 2006 (25.09.2006)

Referencia del solicitante o del agente

GRID_101

NOTIFICACION IMPORTANTE

Número de la solicitud internacional
 PCT/IN2005/000091

Fecha de presentación internacional (día/mes/año)
 24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

1. La indicación siguiente apareció en el registro concerniente a:

☒ El solicitante ☒ El inventor ☐ El agente ☐ El representante común

Nombre y Dirección

ZALA, Yashoraj, Rupsinh y
 DHARMADHIKARI, Nitin, Bhalachandra
 ambos de:
 17/B, Mahal Industrial Estate
 Off Mahakali Caves Road, Andheri (East)
 Mumbai 400093 - INDIA

Estado de Nacionalidad
 IN

Estado de Residencia
 IN

Número telefónico

Número de Fax

Número de Teleimpresor

2. La oficina internacional notifica con este formato al solicitante que el siguiente cambio ha sido registrado en:

☐ La persona ☐ El nombre ☐ La dirección ☐ La nacionalidad ☐ La residencia

Nombre y Dirección

Estado de Nacionalidad

Estado de Residencia

Número de Teléfono

Número de Fax

Número de Teleimpresor

3. Observaciones adicionales, en caso de ser necesario:

Los inventores identificados en el Cuadro 1 son los solicitantes para dicho propósito únicamente en ESTADOS UNIDOS.

4. Una copia de esta notificación se ha enviado a:

☐ La oficina receptora ☐ Las concernientes oficinas designadas
☐ La autoridad de búsqueda internacional ☒ Las concernientes oficinas elegidas
☒ La autoridad del examen preliminar internacional ☐ otro

La Oficina Internacional WIPO
 34, Chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Fax No. + 41 22 338 82 70

Funcionario Autorizado:

Mulhausen Dorothee

Fax No. + 41 22 338 87 40

Telefono No. + 41 22 338 96 72

- folios 136 y 136
Tarjetas familiares

138
136

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 00-105651		(51) int. Cl.: A61K 9/32 / A61P 3/04	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED	
(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	364/MUM/2004	25/03/2004	IN
	1058/MUM/2004	07/10/2004	IN
		(72) Inventor(es) NITIN BHALACHANDRA DHARMADHIKARI, YASHORAJ RUPSIKH ZALA	
		(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 25/10/08		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03/11/2005	
Fecha de presentación de la solicitud: 24/03/2005		N° publicación: WO2005/101983 A2	
N° de solicitud PCT/IN2005/000091			
(54) Título: SISTEMA DE RETENCION GASTRICA			

Reivindicación(es):

Un sistema de retención gástrica en la forma de un comprimido recubierto que comprende:

- (a) un núcleo en la forma de un comprimido que comprende un agente capaz de generar presión sobre la cubierta, y
- (b) una cubierta expansible formada al aplicar una composición de cubierta que comprende un polímero formador de película y uno o más componentes expansibles sobre el núcleo del comprimido para formar una película capaz de expandir y mantener su integridad física en el medio gástrico.

132-199

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICAD R
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

C MPLETA () INCOMPLETA (X)

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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Fernando B
Fecha: 19- oct - 06

140
138

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTELLANOS ABONDANO MARGARITA

REFERENCIA	Radicación No.	06 105651
	Solicitud internacional	PCT/IN2005/000091
	Fecha inicio fase nacional	25/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13604

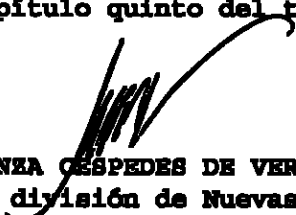
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENA OSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 NOV. 2006 salvado

CASTELLANOS & Co.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-105651- -00002-0000
Fee: 2008-12-05 14:59:19 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 329 CTOINFORMACION Folios. 7

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 06 105.651

Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional:

"SISTEMA DE RETENCION GASTRICA"

Solicitante: SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED.

PRESENTACION DEL DOCUMENTO DE CESION

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar copia auténtica del documento de cesión de los inventores debidamente notariado y legalizado hasta por el Cónsul de Colombia junto con su traducción oficial.

En consecuencia, atentamente solicito a Ud. se anexe dicho documento al expediente correspondiente a esta solicitud de patente de invención.

Del Señor Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.854 de Usaquén
T.P.A. No. 70819 del C. Sup. de la Judicatura.
Calle 94 A No. 7A - 09 - Bogotá
Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 60

Bogotá,
Xgt/6073-fnpct

05 nov 2006



17/07/2022

मुद्रांक दिवस: ला. ना. १३/२०००

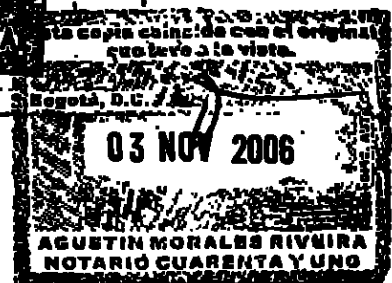
JUL 2006

Decd of Assignment

THIS DEED OF ASSIGNMENT made and entered into on this 16th day of Sept. 2006 in the year Two thousand and SIX between Nitin, Bhalachandra, **DHARMADHIKARI** of 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East), Mumbai 400 093, Maharashtra, India (Vibhakar), Rupsinh, ZALA also of 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East), Mumbai 400 093, Maharashtra, India, all Indian Nationals, hereinafter referred to as the "ASSIGNORS" (which expression shall, unless repugnant to the context meaning thereof, be deemed to include their heirs, successors and assignors) of the ONE PART. and **SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED**, of ACME Plaza, Andheri-Kurla Road, Andheri (East), Mumbai - 400 059, Maharashtra, India, an Indian company hereinafter referred to as "ASSIGNEE" (which expression shall, unless repugnant to the context meaning thereof, be deemed to include their heirs, successors and assigns) of the OTHER PART.

“ASSIGNORS” are the true and first inventors in respect of an invention entitled “GASTRIC RETENTION SYSTEM” and thus hold right, title and interest in said invention for India and other countries.

- AND WHEREAS the "ASSIGNORS" are employees of the "ASSIGNEE".





The signature of **A.A. SHAZKH**
NOTARY / T.M.C. is hereby certified

A.A. SHAZKH

Section Officer
Passport Department
Government of Maharashtra
Mumbai, India



4 OCT 2006

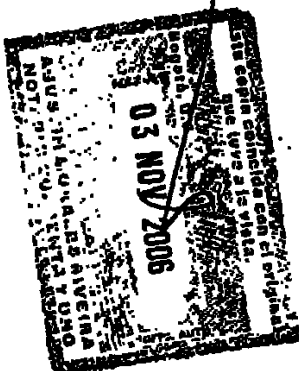
20/10/06

10 OCT 2006

विदेश
No.
बाह्यविषय-सम्बन्धित सचिव/उप सचिव
सचिव के तहत कार्य करने वाले हैं।
The Deputy Secretary to the Government of India
Deputy Secretary to the Ministry of External Affairs
of Government of India



(अतिरिक्त सचिव) (अतिरिक्त सचिव)
Section Officer (Additional Secretary)
(विदेश मंत्रालय) (Ministry of External Affairs)
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली
Min. of External Affairs, New Delhi





AND WHEREAS the "ASSIGNEE" is desirous of acquiring entire right, title and interest in and to said invention for India and other countries.

NOW, THEREFORE, for and in consideration of the sum of Rupees One Hundred (the receipt whereof the "ASSIGNORS" hereby acknowledge) THE "ASSIGNORS" hereby assign to the "ASSIGNEE" their entire right, title and interest in and to the said invention for India and other countries.

THE "ASSIGNORS" hereby agree that The "ASSIGNORS" will make execute and deliver any and all other instruments in writing including any and all further papers and other documents, and generally do all things which may be necessary or desirable to vest the "ASSIGNEE" their entire right, title and interest in and to the said invention for India and other countries;

IN WITNESS WHEREOF THE parties hereto have set and subscribed their respective hands hereunto the day and year first herein above written.

SIGNED, SEALED and DELIVERED by
"Assignor", the Party of ONE PART

N.B. Dharmadhikari

Nitin, Bhalachandra, DHARMADHIKARI

Yash

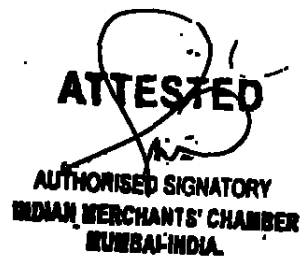
Yashraj, Rupsinh, ZALA

Witnesses:

1. MINAL PRABHU

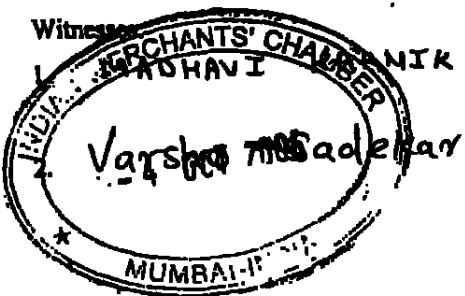
2. Samata Jog

SIGNED, SEALED and DELIVERED by
"Assignee" the party of the other part



1342329

SHANGHVI DILIP SHANTILAL
CHAIRMAN AND MANAGING DIRECTOR
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED



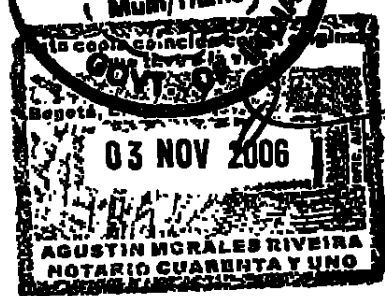
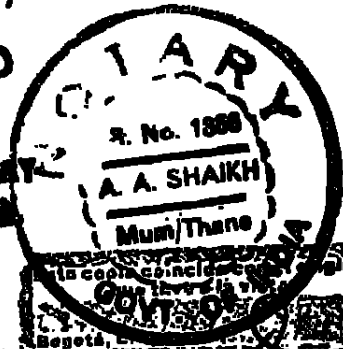
Madhavi Karmik

V. A. Sadkar

ATTESTED

A. A. SHAIKH, NOTARY
GOVT. OF INDIA

4 OCT 2006



Colombia

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 7.
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 15.

**CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI**

No. 2567/06

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor Anil Kumar
que autoriza el presente documento, ejerce
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de Ministro de Relaciones Exteriores
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna
por el contenido del documento.

17 OCT 2006



PEDRO PABLO DE DEBOUT GORI
Ambassador, E.F.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NOV - 1 A D-06

REGISTRACIONES
BOGOTA D.C.

205952
No. 2567/06
El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor Anil Kumar
que autoriza el presente documento, ejerce
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de Ministro de Relaciones Exteriores
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.
The above is true and correct to the best of my knowledge.
Depu / Secretary of Chamber
of Commerce Attested

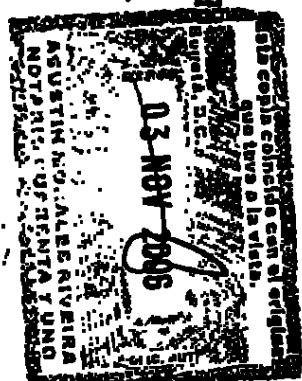
17 OCT 2006

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

514613
Pedro de Debout
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas



(Anil Kumar/ANIL KUMAR)
Sub-Oficial (M.O.)
Section Officer (71)
(M.O.) CPV Divn.
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Nueva Delhi
Min. of External Affairs, New Delhi



142

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 238-06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL, HOY NOVIEMBRE 2 DEL 2006, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA.

MAHARASHTRA
JULIO 1, 2006

T 933507

Escritura de Cesión

ESTA ESCRITURA DE CESIÓN se hace y celebra este día 16 de Septiembre del 2006 en el año dos mil seis entre Nitin, Bhalachandra, DHARMADHIKARI de 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East), Mumbai 400 093, Maharashtra, India y asjora, Rupeinh, ZALA, también de 17/B, Mahal Industrial Estate, Off Mahakali Caves Road, Andheri (East), Mumbai 400 093, Maharashtra, India, todos ciudadanos de India, de aquí en adelante llamados "CEDENTES" cuya expresión, a menos que sea contrario al contexto de ahí, serán considerados incluir sus herederos, sucesores y cesionarios) POR UNA PARTE y SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED, de ACME Plaza, Andheri-Kurla Road, Andheri (East), Mumbai - 400 059, Maharashtra, India, una compañía de India de aquí en adelante llamado el "CESIONARIO" (cuya expresión a menos que sea lo contrario al significado del contexto de ahí, será considerado incluir sus herederos, sucesores y cesionarios) de la OTRA PARTE.

POR CUANTO estos "CEDENTES" son los inventores verdaderos e iniciales con respecto a un invento titulado "SISTEMA DE RETENCIÓN GÁSTRICA", y por lo tanto tienen el derecho, título e intereses en esta invención para India y otros países.

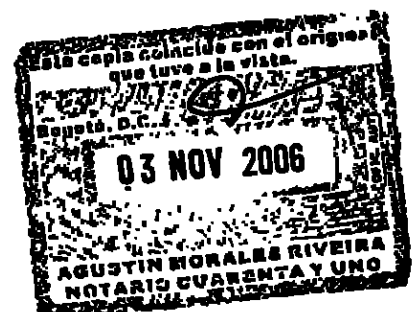
Y POR LO TANTO los "CEDENTES" son empleados del "CESIONARIO".

Y POR LO TANTO el "CESIONARIO" está dispuesto a adquirir el completo derecho, título e intereses en y para esta invención para India y otros países.

AHORA, POR LO TANTO, para y en consideración de la suma de Cien Rupias (recibo del cual los "CEDENTES" reconocen por medio presente) los CEDENTES POR MEDIO del presente ceden al "CESIONARIO" su completo derechos, título e intereses en y para esta invención para India y los otros países.

LOS "CEDENTES" por medio del presente acuerdan que los "CEDENTES" firmarán y entregarán cualquier y todos los otros instrumentos por escrito incluyendo cualquier y todo documento adicional, y realizar todo lo necesario o deseable para investir al "CESIONARIO" su entero derecho, título e intereses en y para esta invención para India y otros países;

Sergio Eleuterio Latorre Mendoza
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Las partes han firmado con sus respectivas firmas en la fecha y año establecida anteriormente.

FIRMADO, SELLADO Y ENTREGADO por
"El Cedente", de UNA PARTE.

FIRMADO

Nitin, Bhalachandra, DHARMADHIKARI

Yashoraj, Rupsinh, ZALA

Testigos:

1. MINAL PRABHU

Firmado

2. SAMATE JOG

Firmado

FIRMADO, SELLADO Y ENTREGADO POR
EL "Cesionario" la persona por la otra parte.

SHAGHVI DILIP SHANTILAL
PRESIDENTE Y DIRECTOR EJECUTIVO
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

Testigos

1. MADHAVI KARNIK

Firmado

2. VARSHA SADEKAR

Firmado

Certificado

Firmado

A.A. SHAIKH, NOTARIO
GOBIERNO DE INDIA

Fecha: Octubre 4, 2006

Sello redondo estampado y sello rojo en alto relieve de Notario del Gobierno de India.

A.A. SHAIKH

CERTIFICADO

FIRMANTE AUTORIZADO

CAMARA DE COMERCIO DE MUMBAI - INDIA

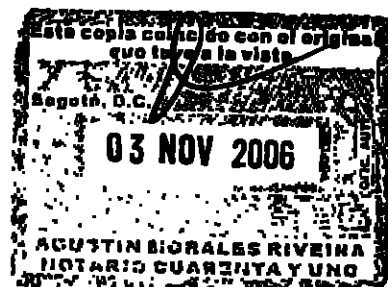
SELLO OVALADO DE LA CAMARA DE COMERCIO EN MUMBAI - INDIA

LA FIRMA DE A.A. SHAIKH, NOTARIO / I.M.C SE CERTIFICA POR MEDIO
DEL PRESENTE.

FIRMADO

JEFE SECCIÓN

Sergio Cloutorio Latour Mondona
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2835 Injusticia 1991



DEPARTAMENTO DE INTERIOR
GOBIERNO DE MAHARASHTRA

OCTUBRE 4, 2006.

No. 205952 FECHA: OCTUBRE 10, 2006.
AUTENTICANDO FIRMA DE SECRETARIO DE CAMARA DE COMERCIO.

FIRMADO
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, NUEVA DELHI

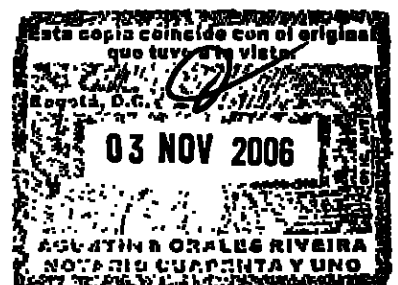
SELLO DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN NUEVA DELHI, No. 2567/06
FECHA: OCT. 17, 2006. CERTIFICANDO FIRMA DE ANIL KUMAR.

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO ANTE EL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES BAJO EL NUMERO 514673 ESTE NOV. 1, 2006.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
515754
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 NOV - 2 A D 46
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Sergio Elauterio Latorre Mondaca
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 236-06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL, HOY OCTUBRE 29 DEL 2006, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA.

PODER DE LUPIN LIMITED.../...
Escrito en Inglés y Español
Firmado
Por Lupin Limited (Research park)
Dr. B.N. Roy
Asesor Técnico

Sello redondo estampado y sello rojo en alto relieve de Notario del Gobierno de India.
A.A SHAIKH

ADJUNTO AL DOCUMENTO SE ENCUENTRE UN CERTIFICADO NOTARIAL.

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores Anulado.

Sello redondo impreso de la Cámara de Industria y Comercio de Bombay

ADJUNTO AL DOCUMENTO HAY DOS SELLOS DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN NUEVA DELHI, No. 82/06 Y SELLO IMPRESO No. 2536/2006.
FECHA: OCT. 17, 2006. CERTIFICANDO FIRMA DE ANIL KUMAR.

FIRMADO POR
PEDRO PABLO DE DEDOUT GORI
EMBAJADOR E.F.C.

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES BAJO EL NUMERO 511896 Y 511897 ESTE OCT. 27, 2006.

Sergio Eleuterio Latorre Mendona
Traductor e Interpretes Oficial
Resol. No. 2639 Minjusticia 1991

