Industria y Comercio.
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

!IIIIIIIIIIIIh’hI’I’IuII’uhi(’ii’i’i"i No. 07-079557. -00000.000 Fech2: 20070803 14:22:40 Dep. Tra. 11 PATENTEIYII 2020NUECREACIONES Eve: 378 Act, 411 PRESENIACION FASENACIONALI FJj 54

FORMULARIO UNICO DE SOUCITUD DE PATENTE
 PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A IDENTIFICACION
REPRESENTANTE

0 APODERADO (74) Direcciôn: CalIe 94 A No.7 A-09 C.C. NIT D

TelØfono: 610 74 20 Fax: 610 0706 C.E. fJ Otro

SII NODI I

:1

Instrucciones diligenclamiento del presente formularlo, var reverso de esta pagina.

Anexos

E3 Comprobante de pago de la tasa de presentación de Ia soilcitud.
E!J Documento qua acredita Is existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona juridica. Podares, si fuere el caso, junto con Is sustituclOn del mismo a ml favor
Documanto de cesiôn del inventor al solicitante a a su causante.

0 Declaraciones.
Copia de la solicitud Intemacional (Resumen, descripciôn, reivindicaciones, dibujos).
Traduccion de la solicitud intemaclonàl al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

EJ Copla del examen preliminar intemacional efectuado por la Autoridad lntemacional de Examen Preliminar (IPEA). Traducclôn del examen preliminar intemacional efectuado por Is IPEA.
U De ser el caso, copia del contrato de
U De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de usa de conocimientos tradiclonales de las
comunidades indigenas.

(1 De ser el caso, certificado de depôsito del material biológico.
EJ Arta final l2xl2
U De ser el caso, informaciôn sobre otras solicitudes de patents o tltulosobtenidos en el extranjero por el mismo titular
o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invenciOn de esta solicitud.
U De ser of caso, modificaciones efectuadas a la solicitud intemacional,
Otros Tarjeta Propletarlo y Extracto Is Pubflcaclón

Instrucciones pars & diligenclamlento del presents formularlo, ver reverso de esta pÆglna.- MCAIgàb -P1508

S

CASTELLANOS &CO LTDA
AOOGADOSH
cłI1e94ANo7A.08

Bogota, D.C. -0L0MBA

Seæor
Jefe de la Division do Nuevas Creaciones
Supenntendencla de Industria Comercio
Min1steo de Comercle, Desaffoflo, Industria yTurismo
E S D

Ref.: PODER conferido pOrLUPIN LIMITED

Ye, XIMENA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificoda domiciliada 4 como aparece al do ml firma, -atentamente maniflesto a Uds, que sustituyo La Dra. MARGARITA CASTELLANOSABONDANOI el poder quo me conflriO LUPIN LIMITED,
con domicilia en Mümbat 400 098, Maharashtra INDIA, debidamente legalizado par el
Ministerie do Retaciones Exterlores baja Los nimeros 511898 511897, el dIe 27 do
octubre do 2006, con las =mismas facultades qua me fueron conferidas, para tramitar la
solicitud de Patente OCT Entrada en Pose Nacional on Colombia, para: COMPOS$CIÔN FARMACEUTICA DE SUSTANCIASLABILES EN ME 10 Actoo..

De1SeiorJefe, A.cejto

aCasHanosAndo

C.C. No. 39.173.330 do UsaquØn C.C.-No. 39.179.654 de lisaquØn T.PA No. 58.236 del C.S.J.. I. TPA No. 70.819 del C.S.J.
CalIe94A No. 7A-09BogotÆ CaIIe4ANo.7A-O9RogotÆ
PBX 610 74 20 PBX 810 7420

 H Bogota, D.C. ,  XcNMcAtzceI

HL

k’P PERSONA, L
84 CAC. mod -boor, 22de1 89art. Imod 3)
1*tro Curent Un (4) dł circU 0
kithd C per6 p rs rnente:

t 3
on cc y to eta profeigi*-
de(

:i umnto
j-4 ’j 1
\ Y I re teecrItp Nii

...

AIJI

-7 FFIST Sci uQtC)TARtc4

"4110 Onk ii 41 X d o

I

Cue nntay U(44 do crcUIO
1,8 Piers* al
tta ciud

eet flt is at . data, * rent3d.. 9hil1
1 L re,te escritueS

t::;;’:: 9’

414

Ill

3
COLOMBIA

PODER POWER OFATTORNEY

El (los) I (we) the undersigned
LUPIN LIMITED LUPIN LIMITED

Domiciliados on

Mumba 400 098, Maharashtra, INDIA

Of
Mumbai 400 098, Maharashtra, India

Nombran pot at presente a XIMENA CASTELLANOS A. y10 hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA

CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas on Is attorneys residing at Cafe 94 A. No. 7 A-09, Bogota- Cello 94 A No 7 A-09, Bogota-Colombia pare obtener Ia Colombia, to obtain the protection of my (our Industrial protección do ml (nuestra) propiedad Industrial con este fin Property, for which purpose we authorize the said attorneys to autorizamos a dichos apoderados pars quo nos representen

ante cualesquiera autoridades o personas do los órdenes represent us before any authorities, or persons, specially
administrative, contencioso administrativo judicial en todo those, administrative, contentious and judicial, in all matters
relacionado con los siguientes actos gestiones: concerning the following:
a) Obtainment of patents, models and designs, registration of a) ObtenciOn do patentes de lnvenalôn, modelos dibujos
industriales; regisfro do marcas de fabrics, do soMcio, trademarks, service, collective and defensive marks, and of
coleclivas o defensivas do denominaciones de origen, designations of origin; the deposit of trade names and
depOsito do nombres enseflas comerciales; ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments,
renovaciôn, prórroga, inscripciôn do traspaso cambia do change of name or domicile, voluntary cancellation, and the
nombre o domlcilio, cancelaciôn voluntaria el registro do registration of licenses of use of the above rights;
licencias do uso do ess derechos; b) For the obtainment of Sanitary registrations;
b) Pare Is cbtención do rogistros sanitarios; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
c) Acciones do oposiciôn, observaciOn, cancelación, nulidad, granting of licenses; and in general the civil, criminal and
medidas cautelares yen general los juicios civiles, penales, administrative suits related to those rights; actions and
administrativos o. contencioso administrativos que suits instituted by us or against us;
promovamos o so nos promuevan. In all the above matters they may substitUte this power of
Pudiendo on todos los actos gestiones arnba mencionatlos attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce,
sustituir Øste mandato, transigir, desistir, rocibir, canceler, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of
renunclar, scepter notificaciones nombrar apoderados court.
judiciales extrajudiciales. Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts
Finalmente, este poder ratifica Is validez do todos los and applications made by the representatives in the name of
solicitudes quo, a nombre do Is podordante hubieren realizado the signatory of this power of attorney, with regard. to the
los apoderados en relación con las facultades anteriormente faculties above given, before the execution of the present
enUmeradas, antes do Is suscripción del presents poder power of attorney.

Dadoyfirmadohoy 28 de Agosto de 2006

on Mumbai, Maharashtra,. INDIA

por LUPIN LIMITED
(El notarlo debe suscribir el documento en Ia pagina siguiente)
Se re leoalización consular o mediante aoosthla

Given and signed this August 28, 2006

111 For Ltp4N LMTE (ReaciPa,

(I

by --:-----Dift N. ROY,
TOCMCaI AdvMor (Notary shall execute on the next page)

(Consular legalization or apostille is required)

fO"4V

If : CASTELLANOS & Co.

4t *OG7iDOS COLOXA R CaNe 94.4 No. 7.4-09- P.O.Box 6349- flootó, CoiomhL L /g This.: (071)0101420/- Fax (571)5100700.

, tw,v- cia CnMet
qe -"k ala Via

,Vo

31JUL20

,.

PAOADOItSTO DI! MB.

AADO DERECHOS I ONSULs IL Li

CON U%.ADO rn COLOMBL
uuuuui UEVA DELHI
A t  " ’-S

(nsu1 de C

..-. ’S.

lombla CiRT*

 S S

Cl El

el pesente docume,t*,e1l.rcG
aul exprsada Ia

.. . kL ...
Cl etPCUMnt
:- suyos son lOS Ilk
tla en sus acto oflcialeS
asurne responsabilid;aI un

I’. ABLO GOIU
basak E.F.C.

2 S
0.................,., 9

if

-

NaUVL0Nva

*tooSIA Afit fl .

"A
voa . .

IffSE A?JME f.

. . . . .

D 51 t.8b iObOCT21 a. .
IZC6 A. XCA . .
31

tLS

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

-

...

TRADUCC16N . OF1CIAL No, 236-06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, SELLADO CON EL SELLO DEL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL,  HOY OCTUBRE 29 DEL 2006, EN LA CIUDAD DE BOGOTA DC.,
REPUBLICA.DE COLOMBIA..

PODER DE LUPIN LIMITED I
Escrito en InglØs.y EpaæoI
Firmado
Por Lupin Limited (Research park) ............
s Dr. B.N. Roy
Asesor TØthico .

Sello redondô estampado sofa rojo on alto relieve do Notario del Gobiemo do

India. . .... .... .. A.ASHAIKH
ADJUNTO AL. DOCUMENTO SE ENCUENTRE UN CERTIFICADO NOTARIAL

Sello del Ministerio do Relaciones Extetiores Anulado. ;.

Sello redondo impreso, de la CÆmara de Industna Comercio do Bombay

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

FIRMADOPOR
PEDRO PALO DEDEDOUT GORI
EMBAJADOREFC

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

h

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT) El
(19) World Intellectual Property Organization illl II II lO111111111111 III IUI IHI II llllPIIIIIIl0 1101111 III International Bureau

(43) International Publication Date (10) International Publication Number
17 August 2006 (17.08.2006) PCT WO 2006/085335 A3
(51) International Patent Classification:.
A61K 9/32(2006.01) A61K 31/4439(2006.01)
A61K9/36 (2006.01) 461K47/18 (2006.01)
A61K9/48 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/1N2006/000004

(22) International Filing Date: 3 January 2006 (03.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) PrIority Data:
I20SIMIJM/2004 3 January 2005 (03.01.2005) IN

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, HZ, CA, CH, CM, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, BC, EE, EG, ES, FL GB, GD, GE, Gil, GM, fiR, HO, ID, IL, IN, IS,)P, KB, KG, KM, KN, KP, KR, 1(7., LC, LK, LR, LS, IT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, CM, P0, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SO, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, IN, TR, U,TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind ofregional protection available): ARIPO (BW, Gil, GM, KB, LS, MW, MZ NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, 1(Z, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, Cl-I, CY, CZ, DE, DK, BE, ES, FL,
FR, GB, OR, flu, IE, IS, IF, IT, LU, LV, MC, ML, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA,

(N (Tfl flW MT. MR NE N TT) TG) (71). Applicant (for all designated States except (IS): LUPIN

LIMITED [INIIN]; 159, CST Road, Kalina,, Santacruz Declarations under Rule 4.17: (East), Mumbai 400 098, Maharashtra (IN). as to applicant’s entitlement to applyfor and be granted a
(72) Inventors; and patent (Rule 4.17(u))
(75) Inventors/Applicants (for US only): GUNUPATI, asto the applicant’s entitlement to claim the priority ofthe
Jyothi, Lakshml [IN/IN]; Lupin Limited (Research earlier application (Ride 4J7(iii))
Park), 46A/47A, Village-Nande, Taluka-Muishi, Pane of Inventorship (Rule 4.17(iv))
411 042, Maharashtra (IN). JAYANTHI Suryakumar
[IN/ill]; Lupin Limited (Research Park), 46A/47A, Vii- Published:
lage-Nande, Taluka-Mulshi, Pune 411 042, Maharashtra with international search report
(IN). SEN Hlæiadrl [IN/IN]; Lupin Limited (Research before the expiration of the time limit for amending the
Park), 46A/47A, Village-Nande, Taluka-Muishi, Pane 411 claims and to be republished in the event of receipt of
042, Maharashtra (IN). amendments

(74) Agents: MAJUMDAR, Subbatosh et aL; S. Majumdar (8$) Date of publication of the International search report: Co., 5, Harish Mukherjee Road, Kolkata 700 025, West 5 October 2006 Bengal (IN).
Fortwo-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guld-
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every once Notes on Codes andAbbreviations"appearing at the begin-kind of national protection available): AB, AG, AL, AM, ning ofeach regular Issue ofthe PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF AC]) LABILE SUBSTANCES

(57) Abstract: A pharmaceutical composition for oral use comprising a) a core comprising an effective amount of benzimidazole and an organic stabilizing agent which is present in an amount effective to stabilize the composition, b) an intermediate layer com-prising of a water insoluble polymer and an organic stabilizer, and c) an outer enteric coating layer. The organic stabilizing agent is present in the core from about 1% to about 10% by weight ofthe core and in the intermediate layer from about 5% to about 35% by weight of intermediate layer.

FPAA833PCT

49 X

Pharmaceutical Composition of Acid Labile Substances

Field ofthe Invention
The present invention relates to pharmaceutical compositions containing acid labile pharmaceutically active substances for oral use, a process for the manufacture of such compositions and a method of providing a gastric acid secretion inhibitory effect to a
5 subject in need thereof, when using them

Background ofthe Invention
Substituted benzimidazoles are potent inhibitors of gastric acid secretion These compounds are susceptible to degradation and/or transformation in both acid and neutral
10 media The acidic decomposition ofthese acid labile compounds is due to an acid catalyzed
reaction described by G Rackur et a!, in Biochem Biophys Res Commun 1985 128(1) P477-484 Therefore, such labile drugs need to be formulated in a way to stabilize the compositions

15 U.S. Pat Nos 4,853,230 and 4,786,505 describe enteric-coated pharmaceutical
formulations of acid labile substances for oral use, where the cores contain acid labile drugs mixed with alkaline reacting substances These are coated with a first separating layer, which rapidly disintegrates in gastric fluid, and a final enteric layer.

20 U.S. Pat No 5,232,706 claims an oral pharmaceutical preparation of omeprazole or an
alkali salt of omeprazole and a process for producing such preparation The design principle of the preparation is basically similar to the U.S. Pat No 4,786,505 This preparation is comprised of 1) a nucleus of active drug and first basic organic compound,
2) a first coating on nucleus containing at least a layer of a basic water soluble exciptent
25 and a second basic organic compound, and 3) a second coating formed by an enteric
coating The major difference between U.S. Pat Nos 5,232,706 and 4,786,505 is the type
of basic compound used, the former uses basic organic compound the later uses inorganic alkaline reaction compounds in core and in subcoating,

30 U.S. Pat No 5,035,899 relates to a) a core containing a pharmacologically effective
amount of a pharmacologically effective, acid-unstable benzmudazole compound, b) a slightly water-soluble first coating layer, coated on the core, comprising a slightly water-soluble, film-forming material selected from the group consisting of ethyl cellulose and polyvinyl acetate and fine particles of a slightly water-soluble substance selected from the
35 group consisting of magnesium oxide, silicic anhydride, calcium silicate, magnesium

1.: -.  

1

2

hydroxide, magnesium carbonate, aluminum hydroxide, calcium stearate, magnesium stàarate and sucrose fatty acid esters suspended in the first layer, and c) a second coating
. . layer, coated on the first layer, ofan enteric polymer film.

5 U.S.: Pat No 5,385,739 relates to a stable formulation of Omeprazole microgranules
containing a neutral core of. sugar and starch coated with an active layer of drug and mannitol powder mixture with the aid Of a solution of binding agent in water plus ethanol An additional protective layer ofmannitol and sugar syrup is then applied prior to
thó final gastroprotection coating .
10

.U.S Pat. No. 5,399,700 teaches a method for stabilizing an acid unstable benzimidazole derivative, by forming an inclusion complex of omeprazole with cyclodextrin.

U.S. Pat. No.. 5,026,560 discloses spherical granules having a seed core coated with a
15 binder and spraying powder, containing lansoprazoIe as active drug, low substituted
bydroxypropylcellulose and magnesium or calcium carbonate as alkaline agents..The powder-coated core is further coated with spraymg powder of low substituted hydroxypropylceilulose and then with enteric coating agent.:

20 U S Pat No 5,045,321 describes a pharmaceutical composition for coated tablets or
granules, which is comprised oflansoprazole being in contact with at least one ofthe basic inorganic salts evenly. No protective and/or enteric. coating is mentioned in the patent
claims. ... .:

25 U.S. Pat. No. 5,093,132 is similar to the U.S. Pat. No. 5,045,321 but more specifically,
describes an oral stabilized pharmaceutical composition for the inhibition of gastric acid secretion comprising of lansoprazole or its pharmaceutically. acceptable salt in contact evenly with a basic inorganic salt stabilizing agent.

30. US. Pat, No. 5,997,903 discloses an orally administrable medicament in pellet or tablet form which is resistant to gastric juice, and in which each pellet Or tablet consists of.à core
m which active compound or its physiologically-tolerated salt is in admixture with binder, fillet optionally, a member selected from the group consisting of another tablet auxiliary, and a basic physiologically-tolerated inorganic compound, inert water-soluble
35. intermediate layer surrounding the. core and an outer layer which is resistant to gastric

FPA.A833PCT

ph
3

juice, wherein the active compound is pantoprazole, the binder is polyvinylpyrrolidone and/or hydroxypropyl methyl cellulose and, optionally, the filler is mannitol.

U.S. Pat. No. 6,726,927 discloses a new stable enteric coated pharmaceutical dosage forms
5 for oral administration containing omeprazole or Lansoprazole, to a formulation essentially
consisting of: a) the core formulation by dry mixing, without using an aqueous granulating solution, the acid unstable drug with the alkaline substance; b) quantitatively filling the core formulation into the hard gelatin capsule shell to give a filled hard gelatin capsules shell, wherein the gelatin capsule shell has an outer surface and an inner surface; and c)
10 coating the outer surface of the filled hard gelatin capsule shell with the enteric coating
solution or dispersion.

WO 85/03436 discloses a pharmaceutical preparation in which the core contains active drugs mixed with buffering compounds such as sodium dihydrogenphospbate, which
15 maintains a constant pH. A coating material is used to provide a constant rate of diffusion
of the pharmaceutical active. However, this formulation is not suitable for acid labile compounds where a rapid release in the small intestine is required. The direct application
of an enteric coating onto the pharmaceutical active would adversely influence the storage
stability ofthe acid labile compounds contained therein.
20 WO 03/077829 discloses a process for preparation of a pharmaceutical composition for
oral use with desired dissolution profile and stability comprises steps of manufacturing a)
core containing a pharmacologically effective acid labile compound, and/or its alkaline
. salts, optionally with alkaline reacting substance b) an inert sub-coating layer which is a
first coating layer, coated on the core, comprising film forming material such as
25 hydroxypropyl methyl cellulose, microcrystalline cellulose, polyvinyl pyrrolidone,
hydroxymethyl cellulose, bydroxy ethyl cellulose, dextran and optionally water insoluble
particles such as magnesium oxide, sililic anhydride, calcium silicate, magnesium hydroxide magnesium carbonate, aluminium hydroxide, calcium stearate and magnesium
stearate c) second coat, termed as a seal coat, comprising of a mixture of polymers like
30 hydroxypropyl methyl cellulose, cellulose acetate phthalate, and ethyl cellulose over the
sub-coat d) an enteric coating layer surrounding the said seal coat layer, wherein the seal coat layer isolates the core and the sub coat layer from the enteric coating layer.

U.S. Pat. No. 6,013,281 discloses a water soluble separating layer comprising a water
35 soluble salt of an enteric coating polymer is formed in situ between an alkaline reacting
core material containing a proton pump inhibitor, such as omeprazole, lansoprazole or

pantoprazole, and an enteric coating. The alkaline reacting core may be prepared in different ways, such as by preparation of granules or tablets including the active substance and the alkaline reacting compound(s) or by application of a layer including. the active substance and the alkaline reacting compounds to preformed seeds.
5.

WO 94/02140 describes an enteric pharmaceutical composition comprising a core containing an anti-ulcer agent, such as omeprazole or lansoprazole, an undercoating of one
or two layers and an enteric coating, wherein the core and/or the undercoating comprises aluminium hydroxide sodium bicarbonate coprecipitate optionally in mixture with a buffer,
10 or a mixture of one ofthe following with a buffer alunumum glycmate, an amino acid, an
acid salt of an amino acid and an alkali salt of an ammo acid, as a stabilizer, the buffers used being capable of controlling the pH ofthe mixtures to 8-9..

US 5,626,875 describes a stable oral pharmaceutical formulation containing a
15 benzmudazole compound, which is labile in acid medium, e.g. omeprazole and
lansoprazole, which is obtained by coating inert cores with a first layer containing the benzimidazole compound, a water-soluble inert polymer such as hydroxypropyl methylcellulose or bydroxypropyl cellulose, and pharmaceutically acceptable excipients having a non-alkaline reaction, such as talc, followed by coating with a second layer
20 comprising an inert water-soluble polymer such as hydroxypropyl methylcellulose or
hydroxypropyl cellulose, talc and a pigment such as titanium dioxide, and finally with a third enteric layer comprising a polymer which is resistant to gastric Juice, such as

.

. copolymerized methacrylic: acid/methyl methacrylate, a plasticizer such as trietbyl citrate
or the like, and talc The layers are applied using aqueous solutions or dispersions

25

U.S. Pat. No. 5,385,739 discloses a dry mixture of.omeprazole, mannitol, sodium lauryl sulfate and carboxy methyl starch which is applied to neutral cores of sugar and starch by means of a binder solution of hydroxypropyl methylcellulose in a mixture of water and ethanol, each application being followed by a drying step Also protective layers of
30 mannitol applied using the same aqueous hydroxypropyl methylcellulose binder solution as
above, saccbarose syrup and an enteric coating of hydroxypropyl methylcellulose phthalate
are provided..

U.S. Pat. No. 6,149,942 describes an omeprazole formulation containing Ti02 for
35 stabilization The stated purpose is to obtain a stable pharmaceutical formulation having a

FPAA833PCT

diluents, granulating with a solution of binder and organic stabilizer, drying the granules, lubricating them and compressing into tablets, wherein these core tablets are coated with an intermediate layer comprising water insoluble polymer and an organic stabilizing agent and
is further coated with an enteric polymer.
5

According to a further aspect of the invention there is provided a method of providing a gastric acid secretion inhibitory amount of active to a subject in need thereof, comprising: orally administering to the subject a pharmaceutical composition comprising:
a) a core comprising an effective amount of acid-labile pharmaceutically active
10 substance and an organic stabilizing agent which is present in an amount effective to stabilize the composition
b) an intermediate layer comprising of a water insoluble polymer and an organic
stabilizer

15

c) an outer enteric coating layer

According to a still further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition for oral use comprising:
a) a core comprising an effective amount of benzimidazole or salts thereof and an organic stabilizing agent which is present in an amount effective to stabilize the
20 composition

25

b) an intermediate layer comprising of a water insoluble polymer and
c) an outer enteric coating layer
characterized in that the intermediate layer also comprises from about 5% to about 35%
by weight of organic stabilizing agent.

Detailed Description of the Invention
The acid labile compounds of the present invention belong to the therapeutic category of proton pump inhibitors structurally defined as benzimidazole derivatives, including lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, omeprazole and esomeprazole as prototype 30 examples. These acid unstable compounds are mixed with effective amount of organic stabilizers to stabilize the composition.

Core defined in the present invention may be a granule; micro tablet; pellet; a tablet.

F1AA$33PCT

S

The water insoluble polymer may be selected from the group comprising etbylcellulose,,. polyvinyl acetate, Eudragit R, Eudragit L, Eudragit RS 30D or mixtures thereof.

The organic stabilizer of the intermediate layer used may be selected from megiumine,
5 tromethamine or mixtures thereof. These stabilizers ofintermediate layer may be present in
the range of about 5% to about 35% by weight ofthe intermediate layer. Plasticizer used

MY be selected from polyethylene glycol, castor oil, dibutyl sebacate, trietyl citrate, or
mixtures thereof.,..

10 Talc may be added to the intermediate layer to prevent sticking oftablets. Additionally,
intermediate layer, may further comprise opacifiers.
H

The core coated with intermediate layer is further coated with enteric coating to give a stabilized peroral preparation of an acid labile compound according to the present
15 invention. Cellulose acetate phthalate, bydroxypropyl methyl cellulose phthalate,
hyriroxypropyl niethylcellulose acetate succinate, polyvinyl acetate pbthalate, cellulose acetate irimellitate, earboxymethyl ethylcellulose, various methacrylic acid copolymers such as methacrylic acid/methylmethacrylate copolymers and shellac are non-limiting examples ofmaterials which may be ofuse for such purpose.

20

Prefabricated solutions for enteric coating are available commercially as Acryl-eze which contains methacrylic acid copolymer type C, talc, titanium dioxide, tri ethyl citrate, sod-bi-carbonate, SLS and aerosil and is marketed by Colorcon..

25 The invention also relates to a -process for the preparation of an oral pharmaceutical
formulation as stated above, said process comprising the step of mixing the acid labile active substance uniformly with pharmaceutically acceptable diluents, disintegrants, and lubricants; then granulating with a solution of binder and organic stabilizer in a required quantity of purified water; optionally, the organic stabilizer may be mixed with the drug
30 prior to granulation. Granules are milled to the required size and dried at 45°C till water
content is less than 2% by using Karl Fischer method. Later, these granules along with lubricants and disintegrants are compressed into tablets.

FPAA833PCT

Intermediate layer dispersion prepared by dissolving water insoluble polymer in a solvent additionally containing organic stabilizer, plasticizer, and lubricant is then coated on the core to the required build-up.

5 Further, the coating with an enteric coating may be carried out in a conventional manner.
The solution obtained by dissolving enteric material in a solvent is applied onto the intermediately coated core in a conventional manner to a required build-up. One or more of these enteric-coated tablets are then filled into pharmaceutically acceptable empty capsules.

10 This invention also provides a method of providing a gastric acid secretion inhibitory
amount of active to a subject in need thereof, comprising orally administering to the subject
a pharmaceutical composition comprising a core comprising an effective amount of a benziniiidazole and an organic stabilizing agent which is present in an amount effective to stabilize the composition; an intermediate layer comprising of a water insoluble polymer
15 and a stabilizer; and an outer enteric coating layer.

20

25

30

35

The following examples illustrate pharmaceutical compositions prepared in accordance with this invention. These examples are thus not to be read as limiting the scope of the
invention.

Table 1: Lansoprazole Delayed Release Capsules
A) Core Formula: %w/w
Example 1 Example 2 Example 3
Lansoprazole 15 14.7 13.64
Mannitol 55.8 54.8 49.09
Aerosil 200 1 0.98 0.91
Sodium starch glycolate 10 9.8 13.64
Purified water q.s. q.s. q.s.
Meglumine 4.2 5.0 4.55
Hydroxypropylmethylcellulose 3 2.94 2.73
Sodium starch glycolate 10 9.8 13.64
Calcium stearate 1 1.96 1.82
B) Intermediate layer Formula (with alkaliser) wlw
Ethylcellulose, 7 cps 50 50 30
Purified Talc 33.7 33.7 40
Meglumine 11.3 11.3 25

FPAA833PCT

5

10

15

Tri ethyl citrate
Isopropyl alcohol
Water

C) Enteric Coating Formula
Acryl-eze White
Purified water

10

5 5 5
q.s. q.s. q.s.
q.s. q.s. q.s.
% wlw of core
10-15
q.s.

Mix the sifted Lansoprazole, mannitol, aerosil, part ofsodium starch glycolate in a suitable mixer to get drug mix. Dissolve meglumine and hydroxypropylmethylcellulose in sufficient quantity of water and add to the powder mix till required granules are formed. Dry these granules at 45°C till water content (by Karl Fischer) is less than 2%. Sift the dried granules to a required size and add rest of sodium starch glycolate, calcium stearate and compress the blend using suitable punches into tablets. Intermediate coating solution is prepared by dissolving ethylcellulose in sufficient quantity of isopropyl alcohol. Add talc and triethyl citrate to the above mixture under stirring. Dissolve meglumine in sufficient quantity of purified water and add to the above mixture under stirring. Coat the tablets using coating dispersion to get a required build-up. Enteric cdting is done on these tablets using a dispersion ofAcryl-eze white in purified water to a required build-up.

20 Dissolution Study: Following the USP method for delayed release products, the formulations released more than 95% ofthe drug in pH 6.8 buffer within 30 minutes.
The formulations were found to be storage stable under the conditions as given in the table
2.

25 Table 2:

Stability Data: Stability data ofExample 1

Initial After 3 months
400C/75%RH
Assay 99.8 100
Impurity A 0.18 0.25
Unknown 0.03 0.07
Total 0.29 0.69
Water 4.2 3.1

FPAA833PCT

10

11

Table Larisoprazole Delayed Release Capsules

Name of the Ingredient

15 A)Core

Lansoprazole
Mannitol
Aersoil

20 Sodium starch glycolate (intra granular)
Purified water
Tromethamine

Hydroxypropyl methyl cellulose
Sodium starch glycolate (extra granular)
25 Calcium stearate

B) Intermediate layer (With alkaliser) Ethyl cellulose
Purified Talc
30 Tromethamine
Polyethylene glycol
Diethyl pthalate
Sodium starch glycolate
Isopropyl alcohol
35 Purified Water

%wlw

Example 4 Example 5
15 15
57.4 57.4
I
10 10
q.s. q.s.
2.6 2.6
3 3
10 10
1 1

60.5 71.43
14.28
15.2
18.2
14.28
6.1
q.s. q.s.
q.s. q.s.

FPAA833PCT

10

15

WE

12

C) Enteric coating Composition Qty. Per 500 g core
Eudragit L 30 D 55 187.5 g
Polyethylene glycol 5.625 g
Talc 14.06g
Titanium dioxide 2.81 g
Purified water q.s.

Mix the sifted Lansoprazole, mannitol, aerosil, part ofsodium starch glycolate in a suitable mixer to get drug mix. Dissolve tromethamine and hydroxypropylmethylcellulose in sufficient quantity of water and add to the powder mix till required granules are formed. Dry these granules at 45°C till water content (by Karl Fischer) is less than 2%. Sift the dried granules to a required size and add rest of sodium starch glycolate, calcium stearate and compress the blend using suitable punches into tablets. Intermediate coating solution is prepared by dissolving ethylcellulose in sufficient quantity of isopropyl alcohol. Add talc and diethyl phthalate to the above mixture under stirring. Dissolved tromethamine in sufficient quantity of purified water and add to the above mixture under stirring. Coat the tablets using coating dispersion to get a required build-up. Enteric coating is done on these tablets using a dispersion ofEudragit in purified water to a required build-up.

FPAAS33PCT

13

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for oral use comprising:
5 a) a core comprising an effective amount of acid-labile pharmaceutically active
substance and an organic stabilizing agent which is present in an amount
effective to stabilize the composition
b) an intermediate layer comprising of a water insoluble polymer and an organic
stabilizer

10 c) an outer enteric coating layer

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the acid labile pharmaceutically active substance is a benzimidazole.

15 3. A pharmaceutical composition according to claim 2, wherein the benzimidazole is selected from the group comprising omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole and pantoprazole or their corresponding enantiomers.

4. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the organic stabilizing
20 agent is selected from the group consisting of megluniine, tromethamine or
mixtures, thereof.

5. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the organic stabilizing
agent is present in the core from about 1% to about 10% by weight ofthe core and
25 in the intermediate layer from about 5% to about 35% by weight of intermediate
layer.

6. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the intermediate layer comprises a water insoluble polymer selected from ethylcellulose, polyvinyl
30 acetate, Eudragit RS, Eudragit RL or mixtures thereof.

7. A pharmaceutical composition according to claim 6, wherein water insoluble polymer is present from about 5% to about 75% by weight ofintermediate layer.

FPAA833PCT

........1..’

14

8. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the intermediate layer
is present in the range of about 0.1% to about 10% by weight of core tablet.

9. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the enteric coating
5 comprises hydroxypropylmethylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate,
cellulose acetate trimaleate, co-polymerized methacrylic acid/methacrylic acid
methyl ester or polyvinyl acetate phthalate, optionally contains a plasticizer.

10. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the core further
10 comprises pharmaceutically acceptable diluents, disintegrants, binders, lubricants

etc.

11. A pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the diluents are selected from the group comprising mannitol, lactose,, microcrystalline cellulose,
15 dicalcium phosphate, starch, pregelatinized starch, sorbitol or mixtures thereof.

20

25

12. A pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the disintegrants are selected from the group comprising sodium starch glycolate, croscarmellose
sodium, crospovidone, starch or mixtures thereof.

13. A pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the binders are selected from the group comprising hydroxypropyl cellulose, hydroxy ethyl
cellulose, ethyl, cellulose, bydroxypropyl methylcellulose, methylcellulose or

mixtures thereof.

14. A pharmaceutical composition according to claim 10, wherein the lubricants are selected from the group comprising calcium stearate, magnesium stearate, sodium
stearyl funiarate, talc, colloidal silicon dioxide or mixtures thereof.

30 15. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the intermediate layer further comprises plasticizer and lubricant thereof.

16. A pharmaceutical composition according to claim 15, wherein the plasticizer is selected from the group comprising polyethylene glycol, castor oil, dibutyl
35 sebacate, triethyl citrate or mixtures thereof.

FPAA833PCT

1-7

10

15

25

15

17. A pharmaceutical composition according to claim 15, wherein the lubricant is selected from the group comprising calcium stearate, magnesium stearate, sodium stearyl fumarate, talc, colloidal silicon dioxide or mixtures thereof.

18. Process for the preparation of an oral pharmaceutical composition comprising blending the acid labile compound with diluents, granulating with a solution of binder and organic stabilizer, drying the granules, lubricating them and compressing into tablets, wherein these. core tablets are coated with an intermediate layer comprising water insoluble polymer and an organic stabilizing agent and is further coated with an enteric polymer.

19. A process for preparing oral pharmaceutical composition according to claim 18, wherein one or more coated pharmaceutical composition(s) is/are filled in a pharmaceutically acceptable capsule.

20. A. method of providing a gastric acid secretion inhibitory amount of active to a subject in need thereof, comprising:.
orally administering to the subject a pharmaceutical composition comprising:
a) a core comprising an effective amount of acid-labile pharmaceutically active substance and an organic stabilizing agent which is present in an amount effective to stabilize the composition
b) an intermediate layer comprising of a water insoluble polymer and an organic
stabilizer

c) an outer enteric coating layer

21. A pharmaceutical composition for oral use comprising:
a) a core comprising an effective amount of a benzimidazole or salts thereof and an organic stabilizing agent which is present in an amount effective to stabilize
the composition
b) an intermediate layer comprising of a water insoluble polymer and
c) an outer enteric coating layer
characterized in that the intermediate layer also comprises from about 5% to about 35% by weight of organic stabilizing agent.

Ikrrern.IA’rInMAI CADfU PP(UT I’m U I -.
lateniatlonuf application No
PCT/1N2006/000004
A. CLAS$IFICA’flON OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/32 A61K9/36 A61K9/48 A61K31/4439 A61K47/18

According to International Patent Classification ([PC) orto both national classIficatIon and]PC
B. MELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classifIcation system followed by ciassificatlon symbols)
A61K

Documentation searched otherthan minimum documentation to the extent that such documents are Included In the fields searched

Electronic database consulted during the International search (name of data base and, whom practical, search terms Used)

EPO-Internal, WI’I Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category Oftatlan of document, with indication, whom appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.

Y WO 2004/093875 A (DR. REDDY’S LABORATORIES 1-21.
LIMITED; DR. REDDY’S LABORATORIES, INC; KOLHE) 4 November 2004 (2004-11-04) page 5, line 25 - line 31
page 8, line 1 - line ii
examples

Y EP 1174 136 A (ASTRAZENECA AR) 1-21

23 January 2002 (2002-01-23) claims; examples
Y DE 196 26 045 Al (KLXNGE PHARMA GFIBH, 1-21
81673 MIJENCHEN, DE)
.8 January 1998 (1998-01-08)
claims; examples

[] Further documents are listed in the continuation of Box C. -- (J See patent family annex.
-Special categories of cited documents: ’T’ later document published after the International filing date

’ or priority date and not In conflict with the application but A’ document defining the general state of the art which Is not cited to understand the principle ortheory underlying the considered to be of particular relevance invention

’E’ earlier document but published on or otterthe International ’X’ document of particular relevance; the claimed invention tiling data cannot be considered novel or cannot be considered to ’L’ document which may throw doubts on priority claim(s) or Involve an inventive step when the document Is taken atone which is cited to establish the publication date of another ’V’ document of particular relevance; the claimed Invention citation or other special reason (as spacifietfi cannot be considered to involve an inventive step when the 10’ document referring to an oral disclosure, use, exhibition or document is combined with one or more other such docu- other means monte, such combination being obvious to a person skilled

’P’ document published prior In the art. to the international filing date but
later than the priority dais claimed ’&’ document member of the same patent family
Date of the actual completion of the International search Date of mailing of the international search report

13 July 2006 26/07/2006

Name and mailing address of the iSAt Authorized officer
European Patent Office, P.8.5818 Patentlean 2
NL- 2280 HV RlJswiJk

TeL (+31-70) M-040, Tx. 31651 eponi, Fax. (.f31-70) 340-3016 GimØnez Miralles J
Pomi PMASAWO (second sine!) (April 2005)

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT [memaet application No
I PCT/1N2006/000004
C(Continuatlan). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Catagory Citation of document, with indication, where appropriate, 07th. relevant passagan Relevant to claim No.

A US 6 159 499 A (SETH El AL) 1-21

12 December 2000 (2000-12-12) claims; examples
A US 5 385 739 A (DEBREGEAS El AL) 1-21

31 January 1995 (1995-01-31) example 1
A US 4 786 505 A (LOVOREN El AL) 1-21
22 November 1988 (1988-11--22) column 4; claims; examples

ruim t. I-,jaanu (conunucuon of $ucoriteej) (Ape 2OO5

page 2 of 2

M?-
INTFRWATIOFJAI SEAR(H RFPflRT-

- internatIonal application No Information on patent tamUy members PCTIIN2006/000004
Patent document Publication Patent family Publication
cited In search report date member(s) date

W012004093875 A 04-11-2004 CA. - 2523218 Al 04-11-2004.
. ER 1617842 Al 25-01-2006
US 2005031696 Al 10022005

ER 1174136 A 23-01-2002 SI 752851 11 31-12-2002

DE 19626045 Al 08-01-1998 AT 247457

-

T 15-09-2003
AU 3345197A 21-01-1998
AU 3438897 A .21-01-1998
OK 934058 13 01-12-2003..,
WO. 9800114 A2 08-01-1998
WO .9800115 A2 08-01-1998.
ER 0934058 A2 11-08-1999
ES 220524313 016-05-2004
JP 2000514051 T 24-10-2000
PT . 934058 1. 30-01-2004
ZA . 9705827 A 30-01-1998
ZA 9705828 A 30-01-1998

Us 6159499 A 12-12-2000 AT 262332 T 15-04-2004
AT 286394 1 15-01-2005
AT . 261303 1 15-03-2004
AT 241357 1 15-06-2003
AU. 6998796 A 28-04-1997
AU . 713242 82 25-11-1999
AU 6998896.A 28041997
CA 2231223 Al 10-04-1997
CN 11974.56 A 28-10-1998
CZ.. 9800879 A3 12-08-1998
DE 69628444 Dl 03-07-2003
DE 69628444 12, 06-05-2004
DE 69631834 Dl 15-04-2004
DE .69631834 T2 ..10-02-2005
DE 69631981: Dl 29-04-2004
DE 69631981 12 14-04-2005
DE .69634160 01 10-02-2005
DE 69634160 T2 22-12-2005
OK 854718 13 12-07-2004.
DK 859612 13 22-09-2003
ER 0854718 A2 29-07-1998
ER 0859612 A2 26-08-1998
ES 2218054 13 16-11-2004
ES 2236628 13 .16-07-2005
ES .2220989 13 16-12-2004
ES 2201200 13 .16-03-2004
HU 9900467 A2. 28-09-1999
WO 9712580 A2 10-04-1997
WO 9712581.A2 10-04-1997
JR 11504343 1 20-04-1999
jp 3198337 62 13-08-2001
JR 10511117 1 27-10-1998
JR 3463266 B2 05-11-2003
NO 981284 A 20-03-1998
NZ 318501 A 29-06-1999
PL 325838 Al 03-08-1998
PT 1092434 1 3.1-08-2004
PT 1308159 1 28-02-2005
PT 854718 1 31-08-2004

210 eom rnox)(Apifl2O5) . ------I-

page 1 of 2

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT V

V

orion Ward famliy members LPCT/1N20/000004 V

V

’atentdocumnt PublloatlDn- Patent £amliy PubtktIofl V
cited in seamh mport data Ldate

US 6159499 A PT 889612 1 31-10-2003 V
5K V

V

31498 AS 02-12-1998

V

V

V

5

US 6207198 BI 27-03-2001 V

V

V V

V

M5385739 A 31014995 AT 249835 1 V 15031997 V V
V V V AU V

9719 32 V

V

20-06-1996 V

V V
V V V

V V

V

V
V

AU 4332193-A V

04-01-1994
V V V

V

V

CA 2138149 Al 23-12-1993 V

V
V

V V

CN 1086130 A V

04-05-1994

V

V

V V

V

V
V

V
V
V

V

V V

V

V

V V

V

V V

V

V V
V V
V

V

V

960332 V
V V V V

V V

VV

V

V V
VVV

V
V

V V

V

V

V

V V
V

V

V

V

V

V
V

V
V

V
V

V

V
V

V
VV

VV V
V V

V V V V
V

V
VV
V

V

V

V

V
V

V

V
V
V

V V

V
VV

V
V
V

V
V

V

V VV I V

V V VVV

’ V

V
V V

V V

V

V
VV

0
RTW

preparaciôn estª constituida por; 1) un nicleo de principio activo y un primer compuesto orgÆnico basico, 2)un primer recubrimiento sobre un nucleo que contiene al menos una
capa de excipiente bÆsicosoluble en agua y un segundo compuesto orgÆnico bÆsico;y
3) un segundo recubrimiento formado por una capa entØrica. La principal diferencia
entre la Patente de los Estados Unidos Nóm. 5,232,706 y la Patente de los Estados
Unidos Nüm. 4,786,505, es el tipo de compuesto bÆsicoque se utiliza; la primera usa un compuesto., orgÆnico bÆsicoy la ültima usa cômpUestos inorgØnicos reactiva alcalina en
el nücleo y en el recubrimiento interior.
La Patente de los Estados Unidos Nüm. 5,035,899 se relaciona. con a) un
10 nucleo que contiene una cantidad farmacolôgicamente eficaz de un compuesto de
bencimidazol inestable en medio Æcido y farmacolOgicamente eficaz, b) una primera
capa de recubrimiento ligeramente soluble en agua, depositada sobre el nücleo, que comprende un material filrnôgeno ligeramente soluble en agua, seleccionado a partir del grupo formado por etilcelulosa y poliacetato de vinilo y particulas finas de una sustancia
is ligeramente soluble.en agua seleccionada a partir del grupo formado par ôxido de
magnesio, anhlcfrldo silicico, silicato de caiclo, hidrôxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidrôxido de aluminio, estearato de calclo, estearato de magnesio y Østeres grasos de sacaros suspendidos en la primera capa, y C).una segunda capa de recubrimiento, depositada en la primera capa y constituida par un pelicula polimØrica

20 . entØrica.
La Patente de los Estados Unidos Nüm. 5,385,739 se relaciona con una
formulaciôn estable de microgrÆnulosde omeprazol que contienen un nicleo neutro de azicar y almidón recubiertos con una capa constituida por una mezcla de principlo activo y manitol en polvo, aplicada con la ayuda de un agente aglutinante disuelto en
25 etanol.y agua.. Luego, se aplica una capa protectora adicional de jarabe de azUcar y
manitol antes del recubrimiento final gastroproteÆtor.
La Patente de los Estados Unidos Nüm. 5,399,700 expone un mØtodo

para estabilizar un. derivadó de bencimidazol Inestable en Æcido, mediante la formaciôn
de un complejo de inclusion de omeprazol con ciclodextrina.
La Patente de los Estados Unidos.Nim. 5,026,560 expone granulos
esfØricos que tienen un ncicleo recubierto con un aglutinante y un polvo para
5 aerolización que contiene lansoprazol coma sustancia activa, hidroxipropUcelulosa de
baja sustituciOn y carbonato de magnesio o calcio como agentes alcailnos. El nücleo
recubierto con polvo se recubre despuØs con una aerolizaciOn en polvo de hidroxipropilceluiosa de baja sustituciôn y luego con un. recubrimiento entØrico.
. . La Patente de los Estados.Unidos Nüm. 5,045,321 describe una.
 io composiciOn farmacØutica para tabletas o grÆnulos recubiertos, que contiene
lansoprazol que estÆen contacto uniforme con at menos una de las sales inorgÆnicas
bÆsicas. No se menciona en las’ reivindicaciones de la patente algün recubrimiento
protector y/oentØrico.
La Patente de los Estados Unidos Nüm. 5,093,132 es similar a la Patente
is de los Estados Unidos Num 5,045,321 pero describe de manera mÆsespecifica una
composicion farmacØutica oral estabthzada que inhibe la secreción de Æcido gastnco, la
cual contiene lansoprazol a su sal farmacØuticamŁnte aceptableen contacto uniforme
con una sal inorgÆnica bÆsicaestabilizante.
La Patente de los Estados Unidos N&im. 5,997,903 expone un.
20 medicamento para administraciOn oral, en forma de.grÆnulos 0 tabletas, rsistente al
jugo gÆstrico, y en el que cada granulo o tableta consta de un nucleo que contiene un compuesto activo a su sal fisiolOgicamente tolerada mezctada con aglutinante, carga, y. como opciOn un miembro seleccionado del grupo formado por otra tableta auxiliar y un compuesto inorgÆnicobÆsk,o flsiolOgicamentetolerado, una capa intermedia soluble, en
25 agua que rodea at. nOcleo y una capa externa resistente aijugo gÆstrico, en donde el
compuesto activo es pantoprazol, el aglutinante es polivinilpirrolidona y/o hidroxipropil metilcelulosa y como ’opción, la carga es manitol.

La Patente de los Estados Unidos Nm. 6,726927 expone nuevas formas
farmaceuticas estables recubiertas con capa entØrica, para administración oral, que contienen omeprazol 0 lansoprazol; la formulaciôn bÆsicamenteconsiste en: a) hacer la formuiación del nücleo mezclando en seco, sin utilizar una soluciôn acuosa para la
s granulaciôn, el principlo activo inestable en Æcido con la sustancia alcalina; b) vaciar
cuantitativamete la formulaci6n del nUcleo en una cÆpsula de gelatina dura y obtener
capsulas de gelatina dura Henas, en donde la cÆpsulas de gelatinatienen una superficie
Øxtema y una superficie interna; y C) recubrir la superficie:eXterna de la câpsula de
gelatina Ilena con la soluciôn o dispersion de recubrimiento entØrico.
*10 El documento WO 85/03436 expone una preparación farmacØutica en la que el nicleo contiene sustanciàs activas mezcladas con compuestos amortiguadores
como dihidrOgenofosfato sódico, qua mantienen un pH constante. Se usa un material de recubrimiento para proporcionar una velocidad constante de difusiOn del p(ncipio activo farmaceutico. Sin embargo, esta formulaciOn no es adecuada para compuestos IÆbHes
15 en Æcido, cuandose requiere una rÆpidaliberaciOn en el intestino delgado. La apHcación
directa de un recubrimiento entØrico en el principlo activo farmacØutico, influiria negativamente en la estabilidad de almacenamiento de los compuestos tÆbiles enmedio
Æcido contenidosen las formutaciones.

El documento WO 03/077829 expone un proceso para la preparación de
20 una composición farrnacØutica, para administración oral, con un perfil de disoluciOn y
estabilidad deseado, la fabricación consiste en preparar a) un nücleo que contiene un compuesto IÆbil en âcido y farmacologicamente eficaz y/o sus sales alcalinas, opcionalmente con una sustancia reactiva alcalina, b) una capa inerte debajo del recubrimiento que es una primera capa de recubrimiento, depositada en el nücleo, la
25 cual comprende un material filmOgeno como hidroxipropilmetil celulosa, celulosa
microcristalina, polivinilpirrolidona, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, dextrân y como opciôn particulas insolubles en agua como Oxido de magnesio, Ænhidridosilicico,

silicato de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, estearato de calcio y estØarato de magnesio, c) segundo recubrimiento, denominado recubrimiento de sellado, comprende una mezcla de polImeros coma hidroxipropil metil celulosa, acetato ftalato de celulosa y etilcelulosa sobre el recubrimiento inferior, d) una
5 capa de recubrimiento entØrico que envuelve Ia capa de recubrimiento de sellado, en
donde Ia capa de recubrimiento de sellado aisla el nücleô y la capa inferior de la capa
de recubrimiento entØrico.
La Patente de los Estados Unidos Num 6,013,281 describe una capa
separadora soluble en agua constituida par una sal soluble en agua de un polimero
,01-1110 para recubrimiento entØrico, formada in situ entre un material de reacclÔn alcalina que
forma el nücleo y que contiene un inhibidor de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, lansoprazol o pantoprazol, y un recubrimiento entØrico. El nUcleo reactivo
alcalino se puede preparar de diferentes maneras, por ejemplo, mediante la preparaciOn degrØnulos a tabletas que contienen la sustancia activa y el o los compuestos reactivos
is alcalinos o por aplicación de una capa que incluye la sustancia activa y los compuestos
reactivos alcalinos a semillas preforrnadas.
El documento WO 94102140 describe una composición farmacØutica
eritØrica constituida por un nicleo que contiene un agerite antiiIcera, como omeprazol a lansoprazo!, una capa depositada debajo de una o de dos capas y un recubrimiento
20 entØrico, en donde el y/o la capa inferior contiene un coprecipitado de hidróxido de
.aluminio y bicarbonato de sodio que como opciOn puede estar mezclado con un amortiguador, o una mezcla de arnortiguador y como estabilizante alguno de los siguientes compuestos: glicinato de aluminio, un aminoÆcido, una sal Æcida de un aminoÆcidoy una sal alcalina de un aminoªcido, Los arnortiguadores utilizados tienen la
25 capacidad de controlar el pH de las mezclas en un intervalo de 8 a 9.
La Patente de los Estados Unidos Nim. 5,626,875 describe una
fomiulaciôn farmacØutica oral que contiene un compuesto de bencimidazol, que es lØbil

f
en. medlo Æcido, por ejempto, omeprazol y lansoprazol, la formulaciOn so obtiene recubriendo rucleos inertes con una primera capa quo contiene el compuesto do bencimidazol, un polimero inerte soluble en agua como hidroxipropil metilcelulosa o hidroxipropil celulosa y excipientes farmacØuticamente aceptables que no presentan
5 reacciOn alcalina, como el talco, despuØs se recubre con una segunda capa que
contiene u.n polimero inerte soluble en agua como hidroxipropil metilcelulosa 0 hidroxipropil celulosa, talco y un pigmento como. diôxido do titanlo, y por ültimo se
recubre con una tercera capa entØrica constituida por un poUmero resistente at jugo
gastrico, como el copolimero de, Æcido metacrilico y metacrilato de metilo, un
0110 plastificante como acetato do trietilo a 10 similar y talco Las capas se aplican coma
soluciones o dispersiones acuosas.
La Patente do los Estados Unidos NCim. 5,385,739 describe una mezcla
seca de omeprazol, rnanitol, laurilsulfato do sodio y carboximetilalmidón que se aplica
en ntcleos neutros de azücar y alrnidôn por medlo de una solución hidroalcohólica de hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante, a cada aplicaciôn le sigue una etapa do
secado. TamblØn so apilcan capas protectoras de manitol utilizando la misma soluciôn hidroalcohólica de aglutinante do hidroxipropil metilcelulosa ya mencionada, jarabe de sacarosa y un recubrimiento entØrico de ftatato de hidroxipropil metilcelulosa.
La Patente de los Estados Unidos Nüm. 6,149,942 describe una
20. formulación de omeprazol que contiene Tb2 coma estabitizante. El objetivo establecido
es obtener una formulación farmaceutica estable con un ncicleo que contiene omeprazol
y un solo recubrimiento. El 1102 Se agrega at nCôleo quo contiene omeprazol y do manera opcional tamblØn al recubrimiento entØrico. La formulaciOn so obtiene mediante
la aplicaciOn de una suspensiOn acuosa quo contiene T102 y varios agentes auxiliares,
25 como aglutinantes, agentes retardadores de sedimentación y sustancias reguladoras de
pH y tambiØn una cantidad decreciente do omeprazol a un nCicleo inicial, de tat manera
que la mezcla quo so aplica at final prØcticamente no contiene omeprazol. DespuØs del

4

preparación do una composiciOn farmacOutica oral, que corisiste en
compuesto lÆbiI en medio dcIdo con dlluyentes, hacer un granulado con una sotucion do aglutinante un’ Østabilizarite organico. secar Jos grÆnufos, lubricartos comprimirlos on forrna do tabletas, on donde estas tabletas nücleo so recubren con una capa Intermedia
5 constituida por un polfrnero insoluble en agua un agente estabilizante orgriico
despues derecubren con un pollmerô eritØrico.
Segün otro aspecto do la invenciôn, se presenta un mØtodo para
proporcionar a un individuo quo 10 necesite una cantidad de sustancia activa tnhibidora
do Ia secreción de Æcido gÆstrlco, el mØtodo consiste en:administrar pot via oral a un indMduo una composiciOn farmacØutica constituida por:
a) un nctcleo quo contiene una cantidad eficaz de sustancia
farmaceuticamente activa IÆbll en medloÆcido un agente estabilizante orgnico quo
est-a preserite en una cantidad eficaz para estabilizat la composiciOn,
b) una capa lnterrnedia constitukia pot un polin,ero insoluble en agua
15 yun estabilizante orgnico,
c) una capa exterior do recubrirniento entØrico. .,’
Segn otro aspecto rnÆs de la invenctón, se proporciona una composiciôn
farmacØutica para uso oral constituida par
’a) ’un n(icleo que contiene una cantidad eficaz de bencimidazol o sus
20 sales y’un agØnte estabilizante organico que estO presente en una cantidad eficaz para
estab;Iizar la composIcón,

b) una capa intermedia constituida par un polirnero insoluble on agua, F

C) una capa exterior de recubrimiento entØnco,
2$ caracterizada porue Ia capa interrnedia tamblØn contiene aproximadamente entre 5% 35%

El nCcleo recubierto con la capa intermedia se recubre. despuØs con un recubrimiento entØrico y as[ se obtiene una preparaciôn para administraciôn oral estabilizada de un compuesto lÆbilen medio Æcido, segün la presente. invención. Entre los ejemplos no limitativos de materiales que se pueden utilizar con este fin se mencionan: acetato ftalato de.celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de poliacetato de vinilo, acetato trimelitato de celulosa, carboximetiletil celulosa, varios copolimeros de Æôido metacrilico como los copolimeros de cido metacrilico/metacrilato de metilo y goma laca.
En el comercio existen soluciones prefabricadas para recubrimiento
10 entØrico, como Acryl-eze que contiene un copoilmero de acido metacrilico tipo C, talco,
dióxido de titanio, citrato de trietilo, bicarbonato sôdico, SLS (laurilsulfato de sodlo, por
sus siglas en ingles) y aerosil y que se comercializa como Colorcon.
La invencion tambtØn se relaciona con un proceso para la preparaciOn de
una formulack5n farmacØutica oral como la que se mencionó antes, el proceso consta
15. de los siguientes pasos: mezclar de manØra uniforme la sustancia activa lÆbil enmedio
Æcido con diluyentes, desintegrantes y lubricantes farmacØuticamente aceptables;
luego, hacer un granulado con una soluciôn de aglutinante y estabilizante orgÆnicoen Ia cantidad requerida de agua purificada; como opción, el estabilizante orgÆnico sepuede mezclar con el principlo activo antes de la granutaciOn. Los grØnulos se muelen hasta el
20. . tamaæo requeridoy se seca a 45°C hasta que el contenidO de agua sea menor de 2% determinado segin el mØtodo de Karl Fischer. DespuØs, estos grÆnulosjunto con los lubricantes y desintegrantes se cOmprimen en forma de tabletas.
La dispersion para la capa intermedia preparada por disoluciOn del
polirnero insoluble en agua on un solvente que ademÆs contieneestabilizante orgØnico,
25 plastificante y lubricante, se aplica sobre el nücleo hasta obtener el volurnen requerido.
Por otra parte, la aplicaciOn del recubrimiento entØrico se puede Ilevar a
cabo en la forma convencional. La soluciOn obtenida por disolución del material entØrico

en un solvente, se aplica, de manera convencional, sobre el nücleo recubierto con la capa intermedia hasta obtener el volumen requerido. Una o mâs de estas tabletas con capa entØrica, se vaclan en cÆpsulasvacias farmacØuticamente aceptables.
Esta invenciôn. tambiØn presenta un mØtodo para proporcionar a un
5. individuo que to necesite una cantidad de principlo activo inhibidor de la secreck5n de Æcido gÆstrico, el mØtodo consiste en administrar por via oral a un individuo, una composiciôn farmacØutica constituida por un nUcteo que contiene una. cantidad eficaz
de un derivado de bencimidazol y un agente estabilizante orgÆnicoque estÆ presente
en una cantidad eficaz para estabilizar Ia composiciôn; una capa intermedia de un polimero insoluble en agua y un estabitizante; y una capa exterior de recubrimiento entØrico.
Los siguientes ejemplos ilustran las composiciones farmacØuticas
preparadas conforme a la presente invenciOn. Estos ejemplos no deberÆn considerarse coma limitativos del alcance Ia invención.

Cuadro 1: CÆpsulasde liberación retardada de lansoprazol
A)Fórmula del nücleo pip
Ejemplo I Ejemplo 2 Ejemplo 3
Lansoprazol 15 14.7 13.64
MÆnftol 55.8 54.8 49.09
Aerosil 200 1 0.98 0.91.
(3licolato sôdico de almidôn 10 9.8 13.64
Agua purificada c.b.p. c.b.p. c.b.p.
Megiumina .4.2 5.0 4.55
Hidroxipropilmetilcelulosa 3 2.94 2.73
Glicolato sOdico de almidón 10 9.8 13.64
Estearatodecaiclo I 1.96 1.82
B) FÆrmula de la capa intermedia (con p/p alcalinizante)
Etil celulosa, 7 cps 50 50 30
Tàlco purificado 33.7 33.7 40
Meglumina 11.3 11.3 25
Citrato de trietilo 5 5 5
Alcohol isopropilico c.b.p. c.b.p. c.b.p.
Agua c.b.p.. c.b.p. c.b.p.
C) Formula del recubrirnlento % pip de nUcico
entØrico
Acryl-eze Blanco 10-15
Agua pudficada c.b.p.

Se mezclan lansoprazol, manitol, aerosil, partØ del glicolato sódico de
almidón, previamente tamizados, en un mezclador adecuado para obtener la mezcla

AIL

activa Se disuelven meglumina e hidroxipropilmetilcelulosa en suficiente cantidad de
agua y se aæaderi ala mezcla en polvo hasta que se formen los grÆnulosrequeridos.
Los granulos se secan a 45°C hasta que el contenido de agua (por Karl Fischer) sea
menor de 2%. Los grÆnulossecos se tarnizan hasta obtener el tamaæodeseado y se
5 adiciona el resto de glicolato sOdico de almidón, estearato de calcio y (a mezcla se
comprime en forma de tabletas mediante los troqueles adecuados La solucion de recubrimiento intermedio se prepara por disolución de etilcelulosa en suficiente cantidad
de alcohol isopropilico. Se aæadetalco y citrato de trietito a (a mezcla y se mantiene en
agitaciôn La meglumina disuelta en suficiente cantidad de agua purificada se adiciona a
*10 la mezcla anterior mientras se mantiene la agitacion. Las tabletas se recubren mediante
una dispersion do recubrimiento hasta obtener el votumen requerido. El recubrimiento
entØrico se aplica sobrà las tabletas con una dispersiOn do Acryl-eze blanco en agua purificada hasta obtener el volumen requerido..
Estudio de dlsölución: Segcn el mØtodo USP para productos do
15 liberaciOn retardada, las formulaciones liberan en 30 minutos mÆsdo 95% do sustancia
activa en uæ medioamortiguado a pH 6.8.
Las formulaciones son estables durante el almacenamiento en (as
condiciones que se presentan e el Cuadro 2.

Cuadro 2:
Datos de estabilidad: Datos de estabilidad del Ejemplo I

Inicial Despues de 3
meses a 40°C175%
HR

Ensayo 99.8 100
Impureza A 0.18 0.25
Desconocidas 0.03 0.07
Total 0.29 069
%Agua 4.2 3.1

5 uadro 3: CÆpsulas dehberación retardada de lansoprazol Nombre del ingredlente
A)Nicleo p/p Ejemplo4 Ejemplo5
Lanzoprazol 15 15
Manitot 57.4 57.4
Aerosil I I
Gilcolato sódico de almidôn 10 10
(intragranular)
Agua purificada c.b.p. c.b.p.
Trometamina 2.6 2.6
Hidroxipropilmetil celulosa 3 3
Glicolato sôdico de almidOn 10 10
(extragranular)

Estearato de caiclo I I
B)Capa intermedia (con pip alcailnizante)
Etilcelulosa 60.5 71.43
Talcopurificado 1428
Trometamina 15.2
Polietilenglicol 18.2
Ftalato de dietilo 14.28
Glicolato sôdico de almidón 6.1
Alcohol,soproplhco c.b.p. c.b.p.
Agua purfficada c.b.p. c.b.p.
C)Composiclªn de recubrimiento
Cantidad por nLicleo de 500 mg entØrico
Eudragit L30 D55 187.59
Polietilenglicol 5.625
Talco 14.06
Dióxido de tttÆnio 2.81
Agua purtflcada c.b.p.

Se mezclan el lansoprazol, manitol, aerosil, parte del glicolato sôdico de
almidon, previamente tamizados, en un mezclador adecuado para obtener Ia mezcla activa. Se disuelven trometamina e hidroxipropilmetilcelulosa en suficiente cantidad de
5 agua y se aæadea la mezcla en polvo hastaque se.formen los grÆnulosrequeridos. Los grÆnulos sesecan a 45°C hasta que el contenido de agua (por Karl Fischer) sea merior
de 2%. Los grÆnulos secos setamizan hàsta obtener et tamaæo deseadoy se adiciona
el resto de glicolato sódico de alrnidón, estearato de caiclo y la mezcla se comprirne en forma de tabletas mediante los troqueles adecuados. La solución de recubrimiento

1*

iætermediose prepara por disoluciôn de etilcelulosa en suficiente cantidad de alcohol
isopropflico. Se aæade talco yftalato de dietilo a la mezcla y se mantiene en agitacion.
La trometamina disuelta en suficiente cantidad de agua punficada se adiciona a la
mezcla anterior mientras se mantiene la agitación. Las tabletas se recubren mediante
5 uria dispersion de recubrimiento hasta obtener el volumen requerido. El recubrimiento
entØrico se aplica sobre las tabletas con una dispersiOn de Eudragit en.agua purificada hasta obtener el volumen requerido.

J..

M

21. Una àomposición farmacØutica para uso oral constituida por:
a) un nücleo que contiene una cantidad eficaz de un bencimidazol o
sus sales y un agente organico estabilizante que estÆpresente en una cantidad eficaz pØra Østabilizar la composición,
b) una capa intermedia constituida por un polimero insoluble en agua

c) una capa exterior de recubrimiento entØrico,
caracterizada porque la capa intermedia tambiØn contiene aproximadamente entre 5% y 35% en peso de agente orgØnico estabilizante.

RESUMEN DE LA INVENCIÔN

Una composición farmacØutica para usa oral consttuida por a) un nucleo
que.contiene una cantidad eficaz de un bencimidazol y un agente estabilizante organico
que estÆpresente en una cantidad eficaz par estabilizar la composición, b) una capa
5 intermedia constituida por un polimero insoluble en agua y un estabilizante orgÆnico, y
c) una capa exterior de recubrimiento entØrico. El agente orgØnico estabilizante estÆ prØsente en el nücleo en una proporcion aproximada de 1% a 10% en peso del nUcleo y
en la capa intermedia en una proporción aproximada de 5% a 35% en peso de la capa intermedia.

I .

SUPERINTENDENCIA DE INDLJSTRIA V COME
-. DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Jndustria y Comercio EXTRATO PARA PUBLICACIÔN
SUPERN T E N D E N C I A SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) NO de solicitud: (51) mt. Cl.:

22) Fecha de solicitud: (71)Sollcitante(s) LUPIN LIMITED

(30) Prioridad (31) N° Pulorldad (32) Fecha (33) Pals
12081MUM12004 0310112005 IN

(72) Inventor(es) JYOTHI LAKSHMI GUNUPATI,
SURYAKUMAR JAYANTHI, HIMADRI SEN

(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.

(85) Fecha Ilmite inicio fase nacional: (87) Pubticación intemacional
(86) Datos relaUvos a la presentaclón do la solicitud PCT Fecha: 1710812006
Fecha de presentaciôn do Ia solicitud: 0310112006 NO publicaciôn: WO 20061085335 A3
NO do solicitud PCTIIN2006I000004

(54) litulo: COMPOSICION FARMACEUTICA DE SUSTANCIAS LABILES EN MEDIO ACIDO

S.Reivindicación(es):

Una composiciôn farmacØuflca pars uso oral consfitulda por:
a) un nUcleo qua conUone una canUdad eficaz do sustancia farmacØuUcamente acUva lÆbllon medio Æcidoy un agente orgânico
Østabillzante qua estâ presente on una canUdad eficaz para estabilizar Ia composición,
b) una capa intermedia de un polimero insoluble on agua y un estabilizante organico,
C) una capa exterior do recubrimiento entØrico.

SUPERtNTENDENCIADE INDUSTRIAY COMERCIO

557..00000-0000 No. 07-079
F8cha 2007-08-03 14:22:40 Dep. 2020 NUECREACIONES
Ira 11 PATENTEIYIL Eve: 376 FASENAC1ONA’LI
olios IndfrayCOf1PRESENTACION F__

SUP ERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
DivisiOn de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRAMITE

USUARtO RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD (X)

lrtdicación de quo so solicita Ia conceslOnde una patente (X)
Datos de identificación del solicitante o de la persona quo
presenta la solicitud (X)
Descripción de la iævenclón (X)
Dibujos de ser estos pertinentes
Cornprobante do pago do las tasas establecidas (X)

COMPLETA (X) INCOMPLETA 0

DISEO INDUSTRIAL

Indioaciôn de que se solicita el registro do Diseæo Industrial () Datos de identificaciOn del solicitante o do Is persona quo

presenta la solicituci
Representación grâfica fotografica del Diseæo Industrial.0
muestra del material que incorpora el diseflo
Comprobante de pago do las tasas establecidas

COMPLETA () INCOMPLETA

EZQUEMA DE TRAZADO

Indicaciôn de que se solicits el registrô de Diseflo Industrial S
Datos de identificaciOn del solicitante o de la persona quo presents la solicitud
RepresentaciOn grÆficadel Esquerna de Trazado
Cornprobante do pago de las tasas establecidas

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable:

Fecha: