

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-7930

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA
Y PROCESOS DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE PANACEA BIOTEC. LTD

DOMICILIO NEW DELHI INDIA

14. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

2. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 100106151



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007930-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:53:33 Dep: 2020 NUECREACIÓN Ción
Tra: 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 67

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PANACEA BIOTEC LTD.

Dirección: B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044, India.

Nacionalidad o Domicilio: India

Lugar de Constitución: India

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B - Piso 4, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Rajesh JAIN, Kour Chand JINDAL, Sukhjeet SINGH, Sanjay BOLDHANE.

Dirección: Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044, IN; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044, IN; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044, IN; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044, IN (Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: India (Respectivamente).

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IN2006/000225

Fecha 29-06-2006

Publicación Internacional No. WO 2007/000779 A2

Fecha 04-01-2007

6 Título (54): COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y PROCESOS DE LAS MISMAS

7 Clasificación Internacional (51): A61K 9/16 ; 9/20 31/22 A61P 31/12

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

IN

(32) Fecha

29-06-2005

(31) Número de Solicitud

1680/DEL/2005

9 Comprobante de pago No. 08-777

Fecha 28-01-2008

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. \$501.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 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.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

100106151

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 777
FECHA : ENERO 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007930-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:53:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	RECIBO DE CAJA			605	03/01/2008	26,145,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

CON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 January 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/000779 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road,
New Delhi 110 044 (IN).

(21) International Application Number:

PCT/IN2006/000225

(74) Agent: GUPTA, Bhartee; Panacea Biotech Ltd., B-1
Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate,
Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

(22) International Filing Date: 29 June 2006 (29.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1680/DEL/2005 29 June 2005 (29.06.2005) IN

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

(71) Applicant (for all designated States except US):
PANACEA BIOTEC LTD. [IN/IN]; B-1 Extn./A-27,
Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road,
New Delhi 110 044 (IN).

(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, LV, 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).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JAIN, Rajesh
[IN/IN]; Panacea Biotech Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan
Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New
Delhi 110 044 (IN). JINDAL, Kour, Chand [IN/IN];
Panacea Biotech Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative
Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044
(IN). SINGH, Sukhjeet [IN/IN]; Panacea Biotech Ltd.,
B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate,
Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN). BOLDHANE,
Sanjay [IN/IN]; Panacea Biotech Ltd., B-1 Extn./A-27,

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL SUSTAINED RELEASE COMPOSITIONS AND PROCESSES THEREOF

(57) Abstract: Novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent(s), or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, or salts thereof; preferably an antiviral active agent is provided. Also provided is a process of preparation of such composition and method of using them. The sustained release compositions of the present invention are able to deliver the active agent in a desired manner for an extended period of time.

WO 2007/000779 A2

NOVEL PHARMACEUTICAL SUSTAINED RELEASE COMPOSITIONS AND PROCESSES THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel pharmaceutical sustained release compositions
5 and process of preparation of such compositions preferably comprising active agent(s)
having good bioavailability. Particularly this invention pertains to pharmaceutical
compositions comprising antiviral active agent, process of preparation of such
compositions and method of using them.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

The advantages of sustained release products are well known in the pharmaceutical
field and include the ability to slowly release the medicament over a period of time
while increasing patient compliance by reducing the number of administrations
necessary to achieve the same level. Various attempts to provide dosage forms for
15 delivery of active agent that remain in the stomach for extended periods or time, have
been described previously.

US Patent No. 4,851,232 describes a hydrogel reservoir containing tiny pills having an
active agent core surrounded by a wall controlling delivery of active agent to the
20 stomach. The hydrogel swells in the stomach to facilitate retention of the active agent
reservoir in the stomach over time. US Patent No. 4,871,548 describes a dosage form
including a mixture of low and high number average molecular weight hydroxypropyl
methylcellulose polymers and active agent that swells when in the stomach. US Patent
No. 6,548,083 describes a gastro-retentive controlled release dosage form comprising
25 an active agent and a polymer matrix formed of a mixture of a swellable, water soluble
polymer such as polyethylene oxide and cellulosic polymer derivatives including
hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose,
sodium carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose, methyl cellulose, as
well as noncellulosics such as maltodextrin, polyvinyl alcohol, polyacrylic acids,
30 alginates, gelatin, natural gums, that expands when in contact with fluids in the gastric
environment and a hydro attractant such as low substituted hydroxypropyl cellulose,
ion exchange resins, microcrystalline cellulose, etc. US Patent Nos. 6,395,303 and

6,866,867 describe improved process for the preparation of an agglomerated solid dosage form to deliver active ingredients such as locally active agents like antifungals, antibiotics and antiviral agents. US Publication. No.2003215496 describes a pharmaceutical composition in the form of a solid carrier comprising a substrate and an encapsulation coat on the substrate comprising a therapeutically effective amount of a hydrophobic pharmaceutical active ingredient and an effective solubilizing amount of at least one hydrophilic surfactant, which is an amount effective to facilitate sustained solubilization of the active ingredient upon administration. US Publication. No. 2004185105 describes a method for selecting an optimized controlled release dosage form for administration to a patient having a predetermined drug release profile in vivo by preparing a plurality of different candidate dosage forms each comprised of a biocompatible, hydrophilic polymer and a pharmacologically active agent incorporated therein. US Patent No. 5,007,790 describes a sustained-release oral drug dosage form for releasing a solution of drug into the stomach comprising a plurality of solid particles of a solid-state drug dispersed within a hydrophilic, water-swallowable polymer.

Several antiviral active agents exist such as famciclovir, valacyclovir, penciclovir, ganciclovir, and the like. Famciclovir is an oral and the diacetyl 6-deoxy prodrug of the antitherpesvirus nucleoside analogue, penciclovir which is active against the Herpes viruses, including herpes simplex 1 and 2 (cold sores and genital herpes) and varicella-zoster (shingles and chicken pox). It is the penciclovir that is active against the viruses. Penciclovir is phosphorylated by viral thymidine kinase to penciclovir monophosphate, which is then converted to penciclovir triphosphate by cellular kinases. It inhibits the replication of viral DNA that is necessary in order for viruses to reproduce themselves. Famciclovir is active against the same viruses as acyclovir but has a longer duration of action. Therefore, it can be taken fewer times each day. Famciclovir was approved for use by the USFDA in 1994. Famciclovir undergoes rapid biotransformation to the active antiviral compound penciclovir, which has inhibitory activity against herpes simplex virus types 1 (HSV-1) and 2 (HSV-2) and varicella zoster virus (VZV). Penciclovir triphosphate has an intracellular half-life of 10 hours in HSV-1-, 20 hours in HSV-2- and 7 hours in VZV-infected cells cultured in vitro; however, the clinical significance is unknown. Acyclovir is a synthetic purine nucleoside analogue with in vitro and in vivo inhibitory activity against herpes simplex virus types 1 (HSV-1), 2

(HSV-2), and varicella-zoster virus (VZV). Valacyclovir hydrochloride is the hydrochloride salt of L-valyl ester of the antiviral drug acyclovir. Valacyclovir is used to treat cold sores (herpes labialis) and shingles (herpes zoster). It is also used to treat genital herpes in patients with a normal immune system. Cimetidine is a histamine H₂-receptor antagonist that competitively inhibits the action of histamine at the histamine H₂ receptors of the parietal cells. Metformin is an antihyperglycemic agent, which improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes, lowering both basal and postprandial plasma glucose. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Captopril is a specific competitive inhibitor of angiotensin I-converting enzyme (ACE), the enzyme responsible for the conversion of angiotensin I to angiotensin II. Its beneficial effects in hypertension and heart failure are primarily from suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system. Captopril prevents the conversion of angiotensin I to angiotensin II by inhibition of ACE. Bupropion is an antidepressant of the aminoketone class, chemically unrelated to tricyclics or selective serotonin reuptake inhibitors. Bupropion is both a dopamine reuptake inhibitor and a norepinephrine reuptake inhibitor, and is often used as a smoking cessation aid. Tramadol is a centrally acting synthetic opioid analgesic and works by two complementary mechanisms which include binding of parent and M1 metabolite to μ -opioid receptors and weak inhibition of reuptake of norepinephrine and serotonin. Oxcarbazepine is an antiepileptic drug, which primarily exerts its actions through its 10-monohydroxy metabolite (MHD). Oxcarbazepine and its metabolite MHD exert their antiseizure effect by blockade of voltage-sensitive sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcited neural membranes, inhibition of repetitive neuronal firing, and diminution of propagation of synaptic impulses. Levetiracetam is an antiepileptic drug indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures in adults and children 4 years of age and older with epilepsy. Fexofenadine hydrochloride is an antihistaminic drug used in treatment of hayfever and allergy symptoms.

Although several prior art literature is available on oral sustained release delivery systems; there still exists a need for developing sustained release systems for delivery of drugs, which releases the drug in a specific desired manner consistently and uniformly. The inventors of the present invention with considerable expense of

intellectual effort have done extensive research and conducted several experiments using sustaining systems comprising of different polymers alongwith other suitable excipients in which the antiviral agent is formulated thus providing sustained release systems that have a significant advancement over the prior art.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an objective of the present invention to provide novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent(s) or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof; at least one pH independent polymer(s); a sustaining system comprising at least a gum; and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

It is an objective of the present invention to provide novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent(s) or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof; at least one pH independent polymer(s); a sustaining system comprising at least a gum and a methacrylic acid polymer; and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

It is an objective of the present invention to provide novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent(s) or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof; at least one pH independent polymer(s); a sustaining system comprising at least a gum; at least one filler(s); at least one inorganic salt(s); and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

25

It is also an objective of the present invention to provide novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent(s) preferably selected from a group comprising antivirals, antiulcers, antihypertensives, antidiabetics, antidepressants, antihistaminics, antiepileptics, analgesics, or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof; at least one pH independent polymer(s); a sustaining system comprising at least a gum; and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

6

It is also an objective of the present invention to provide novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent(s) preferably an antiviral agent selected from a group comprising acyclovir, famciclovir, valacyclovir, penciclovir, ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, and the like; cimetidine; 5 ranitidine; captopril; metformin; bupropion; fexofenadine; oxcarbazepine; leveteracetam; tramadol; and the like or their tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof.

10 It is also an objective of the present invention to provide novel pharmaceutical sustained release composition comprising famciclovir or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof as the active agent; at least one pH independent polymer(s); a sustaining system comprising at least a gum; and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

15 It is another objective of the present invention to provide process for preparation of such compositions.

It is a further objective of the present invention to provide process for preparation of such composition, which comprises of the following steps:

- 20 i. Granulation of active agent(s) or optionally a mixture of active agent(s) with a pH independent polymer(s),
- ii. Mixing the granules thus obtained with sustaining system, optionally with inorganic salt(s), and/or other pharmaceutically acceptable excipients, and
- iii. Formulation of the mixture into a suitable dosage form.

25 It is yet another objective of the present invention to provide method of using such compositions which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of the composition.

30 **DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

The present invention provides novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent. In an embodiment, the active agent(s) is selected from but not limited to a group comprising antivirals, antiulcers, antihypertensives,

antidiabetics, CNS depressants, antihistaminics, anticonvulsants, analgesics or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, or salts thereof.

In an embodiment of the present invention is provided a novel pharmaceutical sustained
5 release composition comprising at least one active agent(s) preferably an antiviral agent
selected from a group comprising acyclovir, famciclovir, valacyclovir, penciclovir,
ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, and the like; cimetidine; ranitidine;
captopril; metformin; bupropion; fexofenadine; oxcarbazepine; leveteracetam;
tramadol; and the like or their tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs,
10 solvates, derivatives, or salts thereof. Preferably the active agent is an antiviral agent,
more preferably famciclovir.

The compositions of the present invention comprises of an active agent(s) or its
tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts
15 thereof; at least one pH independent polymer(s); a sustaining system comprising at least
a gum; and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients. In an
embodiment, the sustaining system additionally comprises a methacrylic acid polymer.
In an embodiment, the compositions of the present invention additionally comprise at
least one inorganic salt(s) and/or filler(s).

20

The present invention relates to novel pharmaceutical sustained release composition of
active agents preferably those having good bioavailability. In an embodiment, wherein
the active agent is an antiviral, the invention relates further to a method of
administering an antiviral drug composition according to the present invention to a
25 patient infected with a virus to alleviate or at least minimize the viral infection in the patient.

The composition is formulated into a suitable dosage form and provides therapeutic
concentrations of active agent(s) for extended periods of time. The novel compositions
of the present invention release the active agent for a period of about 6-20 hours,
30 preferably from about 10-16 hours. The release is primarily by diffusion followed by
erosion such that the active agent leaches into the surrounding environment as long as
the polymer blend containing the active agent erodes out of the formulation in a
controlled manner. The polymer system used in the present invention is unique and acts

12 ✓

to produce the desired release profile of the active agent. The compositions of the present invention are suitable preferably for water soluble drugs but sparingly water soluble and water insoluble drugs are also contemplated within the scope of the present invention. In an embodiment, the composition is a sustained release preparation

5 wherein the drug is first granulated or coated with pH independent polymer to provide the first external barrier. Then, this blend is mixed with a sustaining system comprising a blend of anionic and cationic polymer alongwith divalent cations to provide the external barrier to drug release and to reduce the chances of dose dumping. In an embodiment, the compositions of the present invention are preferably useful for active

10 agents for which the stomach and/or the upper part of the gastrointestinal tract are the preferred site of absorption. In another embodiment, the compositions of the present invention are formulated as gastroretentive dosage forms, wherein the said dosage form is retained for a prolonged duration in the gastrointestinal tract thus providing a sustained or controlled release of the active agent(s).

15

In an embodiment, the filler(s) used in the present invention is selected from but not limited to a group comprising lactose, mannitol, sorbitol, starch, microcrystalline cellulose, xylitol, fructose, sucrose, dextrose, dicalcium phosphate, calcium sulphate and the like or mixtures thereof.

20

In another embodiment, the pH independent polymer of the present invention is selected from but not limited to a group comprising cellulosic polymers and the like. The pH independent polymer(s) is selected from but not limited to a group comprising hydroxypropylmethyl cellulose; hydroxypropylethyl cellulose; carboxyalkylcelluloses

25 such as carboxymethyl cellulose, carboxyethyl cellulose and the like; polyethylene glycols (PEG® 6000, PEG® 10000), copolymers of ethylene oxide with propylene oxide (Poloxamer 407, Poloxamer 188 or the like), gelatin, polyvinylpyrrolidones (PVP, Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® K15, Kollidon® K30, Kollidon® K90), vinylpyrrolidones, vinyl acetates, polyvinylimidazoles,

30 polyvinylpyridine N-oxides, copolymers of vinylpyrrolidone with long-chained alpha-olefins, copolymers of vinylpyrrolidone with vinylimidazole, poly(vinylpyrrolidone/dimethylaminoethyl methacrylates), copolymers of vinylpyrrolidone/dimethylaminopropyl methacrylamides, copolymers of

17

vinylpyrrolidone/dimethylaminopropyl acrylamides, quaternised copolymers of vinylpyrrolidones and dimethylaminoethyl methacrylates, terpolymers of vinylcaprolactam/vinylpyrrolidone/dimethylaminoethyl methacrylates, copolymers of vinylpyrrolidone and methacrylamidopropyl-trimethylammonium chloride, terpolymers of caprolactam/vinylpyrrolidone/dimethylaminoethyl methacrylates, copolymers of styrene and acrylic acid, polycarboxylic acids, polyacrylamides, polyvinyl alcohols (PVA, Mowiol® 40-88), optionally hydrolyzed polyvinyl acetate, copolymers of ethyl acrylate with methacrylate and methacrylic acid, copolymers of maleic acid with unsaturated hydrocarbons and mixed polymerization products of the said polymers, polysaccharide gums, both natural and modified (semi-synthetic), including but not limited to xanthan gum, veegum, agar, guar gum, locust bean gum, gum arabic, okra gum, alginic acid, other alginates (e.g. sodium alginate HVCR, propyleneglycol alginate), bentonite, arabinogalactin, pectin, tragacanth, scleroglucan, dextran, amylose, amylopectin, dextrin, cyclodextrins and the like or suitable mixtures thereof.

In a preferred embodiment of the present invention, the cellulosic polymer of the present invention is selected from but not limited to a group comprising hydroxyalkylcelluloses such as hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose; alkylcelluloses such as ethyl cellulose (Aquacoat®, an aqueous dispersion of ethylcellulose available from FMC and Surelease® with different grades such as E-7-7050, E-7-7060, E-7-7100, E-7-19010, E-7-19060 an aqueous dispersion of ethylcellulose available from Colorcon), methylcellulose and the like; hydroxypropylmethyl cellulose; hydroxypropylethyl cellulose; carboxyalkylcelluloses such as carboxymethylcellulose, carboxyethylcellulose and the like; or suitable mixtures thereof. In an embodiment, the cellulosic polymer(s) used in the present invention forms a thin barrier layer of the polymer on the active agent and controls the initial burst release of the active agent.

In an embodiment of the present invention, the sustaining system comprises at least one gum. In another embodiment of the present invention, the sustaining system further comprises a methacrylic acid polymer. In another embodiment of the present invention, the sustaining system comprises an anionic gum and a cationic or a neutral methacrylic acid polymer. In yet another embodiment of the present invention, the sustaining system comprises a gum alongwith an ion exchange resin.

14

In a further embodiment, the gum used in the present invention is selected from but not limited to a group comprising xanthan gum, guar gum, gum arabic, carrageenan gum, karaya gum, locust bean gum, acacia gum, tragacanth gum, agar and the like or mixtures thereof.

5

In a further embodiment, the methacrylic acid polymer of the sustaining system is selected from but not limited to a group comprising anionic, cationic, neutral or zwitterionic polymers. In an embodiment, the polymer is selected from but not limited to a group comprising ammoniomethacrylate copolymer such as Eudragit® EPO, Eudragit® RL or Eudragit® RS), methacrylic acid esters neutral copolymer such as Eudragit® NE30D, dimethylaminoethylmethacrylate-methacrylic acid esters copolymer, Eudragit® RLPO, Eudragit® RSPO, or mixtures thereof.

10

In another embodiment, the ion exchange resin is selected from but not limited to cation exchange resins such as Amberlite® IR 120B, Amberlite® IR 200C, Amberlite® IRA 68, Amberlite® IRP 64, Dowex® 50W, Dowex® MSC-1, DouLite® C-20, DouLite® C-25D and anion exchange resins such as Amberlite® IRA400, Amberlite® IRA 900, Dowex® 1, DouLite® A-101D, Duolite® AP143, Duolite® A-7, Indion® 454, Amberlite® IRA 68 and Amberlite® IRA 45, or mixtures thereof.

20

Other polymers that can be used in the sustaining system of the present invention are selected from but not limited to a group comprising hydrophilic polysaccharides such as alginates, chitosan, scleroglucan and semi-synthetic polysaccharides, in particular cellulose or cellulose derivatives such as methylhydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose and its salts such as sodium carboxymethylcellulose or calcium carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose or hydroxypropylmethyl cellulose, or synthetic hydrophilic polymers such as polyvinylpyrrolidones, polymers derived from acrylic acid and methacrylic acid and salts thereof, such as polyacrylates (Carbopol®) or aminoacid polymers such as polylysines, and vinyl methyl ether/maleic anhydride copolymers or mixtures thereof.

25

30

Examples of suitable inorganic salt used in the present invention include but not limited to calcium salt, zinc salt, iron salt, magnesium salt, barium salt, strontium salt, sodium

salt, potassium salt and the like or mixtures thereof. Preferably the inorganic salts are in the form of sulphates, phosphates, acetates, carbonates, oxides, hydroxides, hydrochlorides used either alone or in combination thereof.

- 5 Pharmaceutically acceptable excipients as used in the composition of the present invention are selected from a group of excipients generally used by persons skilled in the art e.g. diluents, disintegrants, binders, fillers, bulking agent, organic acid(s), colorants, stabilizers, preservatives, lubricants, glidants, chelating agents and the like. The disintegrants used in the present invention include but not limited to starch,
10 partially pregelatinized maize starch (Starch 1500®), croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, and the like. The lubricants used in the present invention include but not limited to talc, magnesium stearate, calcium stearate, stearic acid, hydrogenated vegetable oil and the like.
- 15 Xanthan gum is anionic which controls the release of drug by swelling mechanism. Eudragit EPO is cationic polymer, which interacts with xanthan gum and forms a gel. Calcium sulfate is water insoluble inorganic material that provides divalent cations to xanthan gum and increases the viscosity of gel, provides strength to the gel formed and inhibits the early fragmentation of the gel thereby reducing the drug release variability
20 between individual dosage forms by maintaining the integrity of the dosage form.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be formulated as an oral dosage form such as tablets, capsules, patches and the like. In an embodiment, the composition of the present invention is in the form of tablets. The tablets can be
25 prepared by either direct compression, dry compression (slugging), or by granulation. The granulation technique is either aqueous or non-aqueous. The non-aqueous solvent used is selected from a group comprising ethanol, isopropyl alcohol or methylene chloride. In an embodiment, the compositions of the present invention are in the form of compressed tablets, molded tablets, products prepared by extrusion or film cast
30 technique, and the like.

In a further embodiment, the present invention also provides process for preparation of such composition. In an embodiment, the process comprises granulation of active

agent(s) or optionally a mixture of active agent(s) with a pH independent polymer(s), mixing the granules thus obtained with sustaining system and inorganic salt(s) optionally with other pharmaceutically acceptable excipients, and formulation of the mixture into a suitable dosage form.

5

In yet another embodiment of the present invention is provided method of using such compositions. The compositions comprising the antiviral drugs such as acyclovir, famciclovir, valacyclovir, penciclovir, ganciclovir and the like are useful in the treatment of viral infections such as HIV infections. The compositions comprising a
10 histamine H₂-receptor antagonist such as cimetidine, ranitidine and the like are used for the treatment of ulcers, gastroesophageal reflux disease (GERD) and erosive esophagitis. The composition of the present invention comprising captopril is used to prevent the conversion of angiotensin I to angiotensin II by inhibition of ACE, a peptidyl dipeptide carboxyhydrolase, and thus show beneficial effects in hypertension
15 and heart failure. The compositions of the present invention comprising metformin are useful as oral antihyperglycemic drugs in the management of type 2 diabetes. Compositions comprising bupropion are useful as non-nicotine aid to smoking cessation. Compositions comprising tramadol are useful as opioid analgesics. Compositions comprising oxcarbazepine and levetiracetam are useful for the treatment
20 of seizures. Compositions comprising fexofenadine are useful as histamine H₁-receptor antagonist.

In a further embodiment is provided the use of the compositions of the present invention for the preparation of medicament for the treatment of one or more diseases
25 or disorders selected from viral infections, ulcers, gastroesophageal reflux disease (GERD), erosive esophagitis, to prevent the conversion of angiotensin I to angiotensin II by inhibition of ACE, treatment of heart failure, management of type 2 diabetes and as non-nicotine aid to smoking cessation depending on the active agent used in the composition. In an embodiment, the compositions of the present invention are useful
30 against HIV infections.

The examples given below serve to illustrate embodiments of the present invention. However they do not intend to limit the scope of the present invention.

EXAMPLES**Example 1**

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Famciclovir	125.0
5 2.	Lactose	5.6
3.	Aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease® E-7-19010)	4.0
4.	Xanthan gum	9.8
5.	Calcium sulfate	11.5
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® EPO)	3.4
10 7.	Magnesium stearate	0.9

Procedure:

- i) Famciclovir and Lactose are granulated with Aqueous ethylcellulose dispersion and dried.
- ii) Xanthan gum and Calcium sulfate are mixed together and Methacrylic acid polymer was added thereafter and mixed well.
- 15 iii) The above mixture of step (ii) was slugged and deslugged through sieve 22 and mixed with the dried granules of step (i).
- iv) The above blend of step (iii) was lubricated with Magnesium stearate and compressed into tablets.

20

Example 2

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Famciclovir	250.0
2.	Lactose	81.0
25 3.	Aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease® E-7-19060)	44.0
4.	Guar gum	50.0
5.	Calcium sulfate	20.0
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® RSPO)	40.0
7.	Zinc stearate	10.0

Procedure:

- i) Famciclovir and Lactose are granulated with Aqueous ethylcellulose dispersion and dried.

- ii) Guar gum and Calcium sulfate are mixed together and Methacrylic acid polymer was added thereafter and mixed well.
- iii) The above mixture of step (ii) was slugged and deslugged through sieve 22 and mixed with the dried granules of step (i).
- 5 iv) The above blend of step (iii) was lubricated with Zinc stearate and compressed into tablets.

Example 3

	S. No.	Ingredients	mg/tablet
10	1.	Acyclovir	800.0
	2.	Dextrose	51.0
	3.	Aqueous hydroxypropylmethyl cellulose dispersion	44.0
	4.	Guar gum	80.0
	5.	Magnesium sulfate	120.0
15	6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® RLPO)	40.0
	7.	Magnesium stearate	10.0

Procedure:

- i) Acyclovir and Dextrose are granulated with Aqueous hydroxypropylmethyl cellulose dispersion and dried.
- 20 ii) Guar gum and Magnesium sulfate are mixed together and Methacrylic acid polymer was added thereafter and mixed well.
- iii) The above mixture of step (ii) was mixed with granules of step (i). The blend was slugged and deslugged through sieve 22.
- iv) The above granules of step (iii) was lubricated with Magnesium stearate and
- 25 compressed into tablets.

Example 4

	S. No.	Ingredients	mg/capsule
	1.	Ganciclovir	500.0
30	2.	Lactose	55.0
	3.	Polyvinylpyrrolidone (Kollidon® K15)	40.0
	4.	Xanthan gum	80.0
	5.	Potassium phosphate	20.0
	6.	Ion exchange resin (Amberlite® IR 120B)	40.0

19

7.	Hydroxypropylmethyl cellulose	30.0
8.	Partially pregelatinized maize starch (Starch 1500®)	170.0
9.	Zinc stearate	10.0

Procedure:

- 5 i) Ganciclovir and Lactose are granulated with Polyvinylpyrrolidone and dried.
- ii) Xanthan gum and Potassium phosphate are mixed together and Ion exchange resin was added thereafter and mixed well followed by addition and mixing of Hydroxypropylmethyl cellulose, Partially pregelatinized maize starch and Zinc stearate.
- 10 iii) The above mixture of step (ii) was mixed with granules of step (i).
- iv) The above blend of step (iii) was lubricated with Zinc stearate and filled into hard gelatin capsules.

Example 5

15	S. No. Ingredients	mg/capsule
	1. Ganciclovir	500.0
	2. Lactose	75.0
	3. Polyvinylpyrrolidone (Kollidon® K15)	40.0
	4. Xanthan gum	80.0
20	5. Methacrylic acid polymer (Eudragit® RS)	40.0
	6. Hydroxypropylmethyl cellulose	30.0
	7. Partially pregelatinized maize starch (Starch 1500®)	170.0
	8. Zinc stearate	10.0

Procedure:

- 25 i) Ganciclovir and Lactose are granulated with Polyvinylpyrrolidone and dried.
- ii) Methacrylic acid polymer was added to Xanthan gum and mixed well followed by addition and mixing of Hydroxypropylmethyl cellulose, Partially pregelatinized maize starch and Zinc stearate.
- iii) The above mixture of step (ii) was mixed with granules of step (i).
- 30 iv) The above blend of step (iii) was lubricated with Zinc stearate and filled into hard gelatin capsules.

25

Example 6

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Valacyclovir hydrochloride	556.0
	(Equivalent to 500.0 mg Valacyclovir)	
5 2.	Sucrose	96.0
3.	Sodium carboxymethylcellulose	26.0
4.	Locust bean gum	50.0
5.	Calcium carbonate	20.0
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® EPO)	70.0
7.	Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC E5)	70.0
8.	Stearic acid	10.0

Procedure:

- 10 i) Valacyclovir hydrochloride and Sucrose are mixed together and granulated with Sodium carboxymethylcellulose and dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Locust bean gum and Calcium carbonate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer and Hydroxypropylmethyl
- 15 cellulose.
- iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Stearic acid and then
- 20 compressed into tablets.

Example 7

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Valacyclovir hydrochloride	556.0
25	(Equivalent to 500.0 mg Valacyclovir)	
2.	Sodium carboxymethylcellulose	86.0
3.	Locust bean gum	50.0
4.	Calcium carbonate	116.0
5.	Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC E5)	70.0
6.	Stearic acid	10.0

Procedure:

- i) Valacyclovir hydrochloride is granulated with Sodium carboxymethylcellulose and dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- 5 ii) Locust bean gum and Calcium carbonate were mixed together followed by addition and mixing of Hydroxypropylmethyl cellulose.
- iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of (i).
- 10 v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Stearic acid and then compressed into tablets.

Example 8

S. No.	Ingredients	mg/tablet
15	1. Ranitidine hydrochloride (Equivalent to 300.0 mg Ranitidine)	336.0
	2. Mannitol	80.0
	3. Polyvinyl alcohol (Mowiol® 40)	42.0
	4. Guar gum	50.0
20	5. Magnesium oxide	20.0
	6. Methacrylic acid polymer (Eudragit® EPO)	40.0
	7. Hydroxypropylethyl cellulose	30.0
	8. Magnesium stearate	10.0
	9. Sodium starch glycollate	70.0

25

Procedure:

- i) Ranitidine hydrochloride and Mannitol are mixed together, granulated with Polyvinyl alcohol and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- 30 ii) Guar gum and Magnesium oxide were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer and Hydroxypropylethyl cellulose.
- iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.

22 ✓

- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was mixed with Magnesium stearate and Sodium starch glycollate and then compressed into tablet.

5 **Example 9**

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Fexofenadine hydrochloride	240.0
2.	Dextrose	78.0
3.	Aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease® E-7-7050)	44.0
10 4.	Karaya gum	50.0
5.	Calcium sulfate	20.0
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® RLPO)	70.0
7.	Zinc stearate	10.0
8.	Croscarmellose sodium	80.0

15 **Procedure:**

- i) Fexofenadine hydrochloride and Dextrose are mixed together, granulated with Aqueous ethylcellulose dispersion and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Karaya gum and Calcium sulfate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer and Croscarmellose sodium.
- 20 iii) The mixture was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Zinc stearate and then
- 25 compressed into tablet.

Example 10

S. No.	Ingredients	mg/capsule
1.	Captopril	100.0
30 2.	Mannitol	83.0
3.	Hydroxypropyl cellulose (Klucel®)	39.0
4.	Carrageenan gum	50.0
5.	Calcium chloride	20.0
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® RSPO)	40.0

23

7.	Calcium stearate	10.0
8.	Partially pregelatinized maize starch (Starch 1500®)	70.0

Procedure:

- 5 i) Captopril and Mannitol are mixed together, granulated with Hydroxypropyl cellulose and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Carrageenan gum and Calcium chloride were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer and Partially pregelatinized maize starch.
- 10 iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Calcium stearate and then filled into hard gelatin capsules.

15

Example 11

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Bupropion hydrochloride	150.0
2.	Lactose	78.0
20 3.	Aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease® E-7-19010)	44.0
4.	Acacia gum	50.0
5.	Potassium sulfate	20.0
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® RS)	40.0
7.	Magnesium stearate	10.0

25 **Procedure:**

- i) Bupropion hydrochloride and Lactose are mixed together, granulated with Aqueous ethylcellulose dispersion and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Acacia gum and Potassium sulfate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer.
- 30 iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).

24

- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Magnesium stearate and then compressed into tablet.

Example 12

5	S. No. Ingredients	mg/tablet
	1. Metformin hydrochloride	150.0
	2. Mannitol	78.0
	3. Polyethylene glycol (PEG® 6000)	44.0
	4. Karaya gum	50.0
10	5. Potassium sulfate	20.0
	6. Methacrylic acid polymer (Eudragit® RSPO)	40.0
	7. Zinc stearate	10.0
	8. Sodium starch glycollate	70.0

Procedure:

- 15 i) Metformin hydrochloride and Mannitol are mixed together, granulated with Polyethylene glycol and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Karaya gum and Potassium sulfate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer and Sodium starch glycollate.
- 20 iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Zinc stearate and then compressed into tablet.

25

Example 13

	S. No. Ingredients	mg/tablet
	1. Oxcarbazepine	60.0
	2. Lactose	16.0
30	3. Aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease® E-7-19010)	3.0
	4. Locust bean gum	5.0
	5. Calcium sulfate	10.0
	6. Methacrylic acid polymer (Eudragit® RL)	50.0

7. Calcium stearate

1.0

Procedure:

- 5 i) Oxcarbazepine and Lactose are mixed together, granulated with Aqueous ethylcellulose dispersion and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Locust bean gum and Calcium sulfate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer.
- iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- 10 iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Calcium stearate and then compressed into tablet.

Example 14

15	S. No. Ingredients	mg/tablet
	1. Leveteracetam	66.98
	2. Mannitol	2.01
	3. Aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease® E-7-7050)	5.00
	4. Guar gum	5.00
20	5. Calcium sulfate	15.00
	6. Methacrylic acid polymer (Eudragit® RLPO)	5.00
	7. Magnesium stearate	1.00

Procedure:

- 25 i) Leveteracetam and Mannitol are mixed together, granulated with Aqueous ethylcellulose dispersion and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Guar gum and Calcium sulfate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer.
- 30 iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Magnesium stearate and then compressed.

29

Example 15

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Tramadol HCl	20.0
2.	Lactose	52.0
5 3.	Hydroxypropylmethyl cellulose (Methocel® K15M)	4.0
4.	Tragacanth gum	10.0
5.	Potassium sulfate	10.0
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® NE30D)	3.0
7.	Zinc stearate	1.0

10 Procedure:

- i) Tramadol HCl and Lactose are mixed together, granulated with Hydroxypropylmethyl cellulose and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Tragacanth gum and Potassium sulfate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer.
- 15 iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Zinc stearate and then
- 20 compressed.

Example 16

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Metformin HCl	66.00
25 2.	Dextrose	6.00
3.	Aqueous ethylcellulose dispersion (Surelease® E-7-7050)	3.80
4.	Locust bean gum	10.60
5.	Calcium sulfate	10.56
6.	Methacrylic acid polymer (Eudragit® EPO)	3.00
30 7.	Calcium stearate	1.00

Procedure:

- i) Metformin HCl and Dextrose are mixed together, granulated with Aqueous ethylcellulose dispersion and then dried in tray drier. Other ingredients of the

28

formulation were sifted through sieve #40.

- ii) Locust bean gum and Calcium sulfate were mixed together followed by addition and mixing of Methacrylic acid polymer.
- iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was lubricated with Calcium stearate and then compressed.

10 **Example 17**

S. No.	Ingredients	mg/tablet
1.	Ranitidine hydrochloride (Equivalent to 300.0 mg Ranitidine)	336.0
2.	Mannitol	80.0
15 3.	Polyvinyl alcohol (Mowiol® 40)	42.0
4.	Guar gum	50.0
5.	Magnesium oxide	20.0
6.	Ion exchange resin (Amberlite® IR 200C)	40.0
7.	Hydroxypropylethyl cellulose	30.0
20 8.	Magnesium stearate	10.0
9.	Sodium starch glycollate	70.0

Procedure:

- i) Ranitidine hydrochloride and Mannitol are mixed together, granulated with Polyvinyl alcohol and then dried in tray drier. Other ingredients of the formulation were sifted through sieve #40.
- ii) Guar gum and Magnesium oxide were mixed together followed by addition and mixing of Ion exchange resin and Hydroxypropylethyl cellulose.
- iii) The mixture of step (ii) was slugged and deslugged and granules were passed through sieve#30.
- iv) The above granules of step (iii) were then mixed with dried granules of step (i).
- v) After mixing, blend of step (iv) was mixed with Magnesium stearate and Sodium starch glycollate and then compressed into tablet.

We claim:

1. A novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent(s) or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof; at least one pH independent polymer(s); a
5 sustaining system comprising at least a gum; optionally with other pharmaceutically acceptable excipients.
2. A composition according to claim 1, wherein the active agent is selected from a group comprising antiviral agent, cimetidine, ranitidine, captopril, metformin, bupropion, fexofenadine, oxcarbazepine, leveteracetam, tramadol, or their
10 tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof used either alone or in combination thereof.
3. A composition according to claim 2, wherein the active agent is an antiviral agent.
4. A composition according to claim 3, wherein the antiviral agent is selected from
15 a group comprising acyclovir, famciclovir, valacyclovir, penciclovir, ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, or their tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof used either alone or in combination thereof.
5. A composition according to claim 4, wherein the active agent is famciclovir or
20 its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, derivatives, or salts thereof.
6. A composition according to claim 1, wherein the pH independent polymer is selected from a group comprising cellulosic polymers, polyethylene glycols, copolymers of ethylene oxide with propylene oxide, gelatin,
25 polyvinylpyrrolidones, vinylpyrrolidones, vinyl acetates, polyvinylimidazoles, polyvinylpyridine N-oxides, copolymers of vinylpyrrolidone with long-chained alpha-olefins, copolymers of vinylpyrrolidone with vinylimidazole, poly(vinylpyrrolidone/dimethylaminoethyl methacrylates), copolymers of vinylpyrrolidone/dimethylaminopropyl methacrylamides, copolymers of
30 vinylpyrrolidone/dimethylaminopropyl acrylamides, quaternised copolymers of vinylpyrrolidones and dimethylaminoethyl methacrylates, terpolymers of

- 24
- vinylcaprolactam/vinylpyrrolidone/dimethylaminoethyl methacrylates, copolymers of vinylpyrrolidone and methacrylamidopropyltrimethylammonium chloride, terpolymers of caprolactam/vinylpyrrolidone/dimethylaminoethyl methacrylates, copolymers of styrene and acrylic acid, polycarboxylic acids, polyacrylamides, polyvinyl alcohols, optionally hydrolyzed polyvinyl acetate, copolymers of ethyl acrylate with methacrylate and methacrylic acid, copolymers of maleic acid with unsaturated hydrocarbons and mixed polymerization products of the said polymers, polysaccharide gums, or mixtures thereof.
- 5
- 10 7. A composition according to claim 6, wherein the cellulosic polymer is selected from a group comprising hydroxyalkylcelluloses, alkylcelluloses, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylethyl cellulose, carboxyalkylcelluloses, or mixtures thereof.
8. A composition according to claims 1 and 6, wherein the gum is selected from a group comprising xanthan gum, veegum, agar, guar gum, locust bean gum, gum arabic, okra gum, alginic acid or derivatives, arabinoglactin, pectin, tragacanth, scleroglucan, dextran, amylose, amylopectin, or suitable mixtures thereof.
- 15
9. A composition according to claim 1, wherein additionally one inorganic salt(s) and/or one filler(s) is present in the composition.
- 20 10. A composition according to claim 9, wherein the inorganic salt is selected from a group comprising calcium salt, zinc salt, iron salt, magnesium salt, barium salt, strontium salt, sodium salt, potassium salt, or mixtures thereof.
11. A composition according to claim 9, wherein the filler is selected from a group comprising lactose, mannitol, sorbitol, starch, microcrystalline cellulose, xylitol, fructose, sucrose, dextrose, dicalcium phosphate, calcium sulphate, or mixtures thereof.
- 25
12. A composition according to claim 1, wherein the sustaining system further comprises a methacrylic acid polymer.
13. A composition according to claim 12, wherein the methacrylic acid polymer is selected from a group comprising ammoniomethacrylate copolymer,
- 30

- methacrylic acid esters neutral copolymer, dimethylaminoethylmethacrylate-methacrylic acid esters copolymer, or mixtures thereof.
14. A composition according to claim 1, wherein the sustaining system further comprises an ion exchange resin, wherein the ion exchange resin is a cation exchange resin or an anion exchange resin, or mixtures thereof.
15. A composition according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable excipients are selected from a group comprising diluents, disintegrants, binders, bulking agents, organic acid(s), colorants, stabilizers, preservatives, lubricants, glidants, chelating agents either alone, or in combination thereof.
16. A process for preparation of a novel pharmaceutical sustained release composition comprising at least one active agent or its tautomeric forms, analogues, isomers, polymorphs, solvates, or salts thereof; at least one pH independent polymer; a sustaining system comprising at least one gum; optionally with other pharmaceutically acceptable excipients, which comprises of the following steps:
- Granulation of active agent(s) or optionally a mixture of active agent(s) with a pH independent polymer(s),
 - Mixing the granules thus obtained with sustaining system, optionally with inorganic salt(s), and/or other pharmaceutically acceptable excipients, and
 - Formulation of the mixture into a suitable dosage form.
17. A method of using the pharmaceutical composition according to claim 1, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of the composition.
18. A method of using the pharmaceutical composition according to claim 17, for the treatment of one or more diseases or disorders selected from viral infections, ulcers, gastroesophageal reflux disease (GERD), pain, seizures, erosive esophagitis, hypertension, heart failure, management of type-2 diabetes, non-nicotine aid to smoking cessation, or the like.

31

WO 2007/000779

PCT/IN2006/000225

19. Use of a composition according to claim 1, for the preparation of medicament for the treatment of one or more diseases or disorders selected from viral infections such as HIV infections, ulcers, gastroesophageal reflux disease (GERD), pain, seizures, erosive esophagitis, hypertension, heart failure, management of type-2 diabetes, non-nicotine aid to smoking cessation, or the like.
20. The pharmaceutical compositions substantially as herein described and illustrated by the examples.
21. The processes for the preparation of pharmaceutical compositions substantially as herein described and illustrated by the examples.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
4 de Enero de 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/000779 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

Road, New Delhi 110 044 (IN). **BOLDHANE, Sanjay** [IN/IN]; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/IN2006/000225

(74) Agente: **GUPTA, Bhartee**; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

(22) Fecha de Presentación Internacional:
29 de Junio de 2006 (29.06.2006)

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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.

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
1680/DEL/2005 29 de Junio de 2005 (29.06.2005) IN

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): **PANACEA BIOTEC LTD.** [IN/IN]; B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN).

(72) Inventores; e

Publicado:

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los EU): **JAIN Rajesh** [IN/IN]; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN). **JINDAL, Kour, Chand** [IN/IN]; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN). **SINGH, Sukhjeet** [IN/IN]; Panacea Biotec Ltd., B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura

sin el Informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente al recibir dicho informe.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y PROCESOS DE LAS MISMAS

(57) Resumen: Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida novedosas que comprenden al menos un o unos ingredientes activos, o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos o sales de los mismos; preferiblemente se suministra un agente activo antiviral. También se provee un proceso de preparación de tal composición y el método para su utilización. Las composiciones de liberación sostenida de la presente invención son capaces de liberar el agente activo en una forma deseada por un período extendido de tiempo.

37

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y
PROCESOS DE LAS MISMAS

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención está relacionada con composiciones farmacéuticas novedosas de liberación sostenida y el procedimiento de preparación de tales composiciones, preferiblemente que consten de agente(s) activo(s) que tenga(n) buena biodisponibilidad. Particularmente, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un agente activo antiviral, el proceso de preparación de tales composiciones y el método para usarlas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Las ventajas de los productos de liberación sostenida son bien conocidas en el campo farmacéutico, e incluyen la capacidad para liberar lentamente el medicamento por un periodo de tiempo mientras que se incrementa la satisfacción del paciente por la reducción del número de administraciones necesarias para alcanzar el mismo nivel. Previamente se han descrito varios intentos para suministrar formas de dosificación para la liberación del agente activo que permanece en el estómago por largos periodos de tiempo.

20

25

La Patente US No. 4,851,232 describe un contenedor de hidrogel que contiene pastillas diminutas que comprenden un núcleo de agente activo rodeado por una pared que controla la liberación del agente activo en el estómago. El hidrogel se hincha en el estómago para facilitar la retención del contenedor de agente activo en el estómago con el tiempo. La patente US No. 4,871,548 describe una forma de dosificación que incluye una mezcla de peso molecular promedio alto y bajo de polímeros de hidroxipropil metilcelulosa y un agente activo que se hincha en el

34

estómago. La patente US No. 6,548,083 describe una forma de dosificación de liberación controlada gastro-retentiva que consiste de un agente activo y una matriz de polímero compuesta por una mezcla de un polímero hinchable y soluble en agua tal como el óxido de polietileno y derivados de un polímero celulósico que incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, metilcelulosa así como no celulósicas como maltodextrina, alcohol polivinílico, ácidos poliacrílicos, alginatos, gelatina, gomas naturales, que se expanden cuando entran en contacto con fluidos en el ambiente gástrico, y un hidro-atrayente tal como la hidroxipropil celulosa de baja sustitución, resinas de intercambio iónico, celulosa microcristalina, etc. Las patentes US Nos. 6,395,303 y 6,866,867 describen procesos mejorados para la preparación de formas de dosificación de un sólido aglomerado para liberar ingredientes activos tales como agentes activos localmente como antimicóticos, antibióticos y agentes antivirales. La publicación US No.2003215496 describe una composición farmacéutica en la forma de un portador sólido que consiste de un sustrato y una revestimiento de encapsulación sobre el sustrato que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo farmacéutico hidrofóbico y un agente solubilizante efectivo de al menos un tensoactivo hidrofílico, el cual está en una cantidad efectiva para facilitar la solubilización sostenida del ingrediente activo en la administración. La publicación US No. 2004185105 describe un método para seleccionar una forma de dosificación de liberación controlada optimizada para administración a pacientes que tienen un perfil predeterminado de liberación de la droga in vivo mediante la preparación de una pluralidad de diferentes formas de dosificación candidatas cada una de las cuales comprende un polímero hidrofílico biocompatible y un ingrediente farmacológicamente activo allí incorporado. La patente US No. 5,007,790 describe una forma de dosificación oral de liberación sostenida para la liberación de una solución de la droga en el estómago y que consiste de una pluralidad de partículas sólidas de una droga en estado sólido

31

dispersa dentro de un polímero hidrofílico y que se hinche en contacto con el agua.

Existen varios agentes activos antivirales tales como famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, y similares. El Famciclovir es la prodroga oral y el diacetil 6-deoxi del análogo nucleósido antiherpesvirus, el penciclovir el cual es un activo contra los virus del Herpes, que incluye Herpes simple 1 y 2 ("fuegos" (cold sores) y herpes genital) y varicela zóster (herpes y viruela). Es el penciclovir el agente activo contra los virus. Penciclovir es fosforilado por la timidita quinasa viral a penciclovir monofosfato, el cual se transforma luego en penciclovir trifosfato por las quinastas celulares. Este inhibe la replicación del DNA viral el cual es necesario para que los virus se autorreproduzcan. Famciclovir es activo contra los mismos virus como el aciclovir, pero tiene una mayor duración de acción. Por lo tanto, puede tomarse menos veces en el día. Famciclovir fue aprobado para uso por la USFDA en 1994. El Famciclovir experimenta una transformación rápida al compuesto antiviral activo penciclovir, el cual tiene actividad inhibitoria contra el virus del herpes simple tipos 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) y el virus de la varicela zóster (VZV). El Penciclovir trifosfato posee una vida media intracelular de 10 horas en cultivos de células in vitro HSV-1, 20 horas en HSV-2 y de 7 horas en VZV-infectadas. Sin embargo, la significancia clínica es desconocida. El aciclovir es un nucleósido sintético de Purina, análogo con actividad inhibitoria in vitro e in vivo contra los tipos de virus de herpes simple tipos 1 (HSV-1), 2 (HSV-2), y virus varicela zóster (VZV). El valaciclovir clorhidrato es la sal clorhidrato del L-valil éster de la droga antiviral aciclovir. Valaciclovir se usa para tratar los "fuegos" (herpes labialis) y los herpes (herpes zóster). También se usa para tratar el herpes genital en pacientes con un sistema inmunológico normal. La cimetidina es un antagonista del receptor H_2 de la histamina que inhibe competitivamente la acción de la histamina en los receptores de la H_2 histamina de las células parietales. La Metformina es un agente antihiperglicémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo la glucosa en el plasma, tanto basal

rdy

como postprandial. La Metformina disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de la misma y mejora la sensibilidad de la insulina mediante el incremento en la asimilación y captación de la glucosa periférica. El Captopril es un inhibidor específico competitivo de la enzima conversora de la angiotensina I (ACE), la enzima responsable por la conversión de la angiotensina I a angiotensina II. Sus efectos benéficos en hipertensión y falla cardíaca son debidos primordialmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El Captopril previene la conversión de la angiotensina I a angiotensina II por la inhibición de la ACE. El Bupropion es un antidepresivo de la clase aminocetona, químicamente no relacionado con los tricíclicos o inhibidores selectivos de la reasimilación de la serotonina. El Bupropion es tanto inhibidor de la reabsorción de la dopamina e inhibidor de la recaptación de la norepinefrina, como usado con frecuencia como ayuda en la reducción en el consumo de cigarrillos. El Tramadol es un analgésico opioide sintético de acción central y trabaja por medio de dos mecanismos complementarios que incluyen el enlace del metabolito padre y del M1 con receptores μ -opioides y una débil inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. La Oxcarbazepina es una droga antiépiléptica, que primariamente ejerce su acción a través de su metabolito 10-monohidroxi (MHD). La Oxcarbazepina y su metabolito MHD ejercen su efecto antiapopléjico mediante el bloqueo de los canales de sodio voltaje-sensitivos, resultando en una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición del bombardeo neuronal repetitivo y disminución de la propagación de impulsos sinápticos. El Leveteracetam es una droga antiépiléptica indicada como terapia adjunta en el tratamiento de los comienzos de ataques parciales de apoplejía en adultos y niños de cuatro años o más con epilepsia. La Fexofenadina clorhidrato es una droga antihistamínica usada en el tratamiento de la fiebre del heno y síntomas alérgicos.

Aunque se encuentra disponible literatura previa actualizada sobre sistemas de liberación oral sostenida, aún existe la necesidad de desarrollar sistemas de

38

liberación sostenida para la liberación de drogas, los cuales liberen la droga en una manera específica requerida consistentemente y con uniformidad. Los inventores de la presente invención con una considerable inversión de esfuerzo intelectual, han realizado una extensa investigación y llevado a cabo varios experimentos mediante el uso de sistemas de sostenimiento que incluyen diferentes polímeros junto con otros excipientes adecuados en los cuales el agente antiviral está formulado para de esta forma suministrar sistemas de liberación sostenida que tienen un avance significativo respecto a la información previa.

10

RESUMEN DE LA INVENCION

15

Es objetivo de la presente invención, suministrar una composición farmacéutica nueva de liberación sostenida que comprende al menos uno de los siguientes activos o sus formas tautoméricas, análogas, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que consiste de al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20

Es objetivo de la presente invención, suministrar nuevas composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden al menos un agente activo o sus formas tautoméricas, análogas, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y un polímero del ácido metacrílico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

30

Es objetivo de la presente invención, suministrar nuevas composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que contienen al menos un agente activo o sus formas tautoméricas, análogas, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema

23

de sostenimiento que comprende al menos una goma y al menos un agente de llenado; al menos una sal inorgánica y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 También es objetivo de la presente invención suministrar una composición farmacéutica nueva de liberación sostenida que comprende al menos un agente activo preferiblemente seleccionado de un grupo que consiste de antivirales, antiulcerantes, antihipertensivos, antidiabéticos, antidepresivos, antihistamínicos, antiepilépticos, analgésicos o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, 10 polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos, por lo menos un polímero independiente del pH, un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- También es objetivo de la presente invención suministrar una composición 15 farmacéutica nueva de liberación sostenida que consiste de al menos un agente activo preferiblemente un agente antiviral seleccionado de un grupo que comprende aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, y similares; cimetidina; ranitidina; captopril; metformina; bupropiona; fexofenadina; oxcarbazepina; Leveteracetam; tramadol; y similares o 20 sus formas tautoméricas análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos.

- También es objetivo de la presente invención suministrar una composición farmacéutica nueva de liberación sostenida que consiste de famciclovir o sus 25 formas tautoméricas análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de este como agente activo, por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 30 Es otro objetivo de la presente invención, suministrar un proceso para la

preparación de tales composiciones.

Es un objetivo adicional de la presente invención, suministrar un proceso de preparación de tal preparación de dicha composición, que consiste de las

5 siguientes etapas:

- i. Granulación del agente activo (o activos) u opcionalmente una mezcla de agentes activos con un polímero (o polímeros) independiente del pH,
- ii. Mezcla de los gránulos así obtenidos, con el sistema de sostenimiento, opcionalmente con sal(es) inorgánica(s) y/u otros excipientes
- 10 farmacéuticamente aceptables y,
- iii. Formulación de la mezcla en una forma adecuada de dosificación.

Existe aún otro objetivo de la presente invención para suministrar un método para usar tales composiciones que consiste en administrar al paciente que requiere de

15 las mismas una cantidad efectiva de la composición.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención suministra composiciones farmacéuticas novedosas de liberación sostenida que comprenden al menos de un agente activo. En una

20 modalidad, el agente activo (o activos) se selecciona de, pero no se limitan a, un grupo que consiste de antivirales, antiulcerantes, antihipertensivos, antidiabéticos, depresivos CNS, antihistamínicos, anticonvulsivos, analgésicos o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos o sales de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica novedosa de liberación sostenida que consiste de al menos un agente (o agentes) activo(s) preferiblemente un agente antiviral seleccionado de un grupo que consiste de aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir,

25

30 ritonavir, lopinavir, saquinavir, y similares; cimetidina; ranitidina; captopril;

43

metformina; bupropion; fexofenadina; oxcarbazepina; Leveteracetam; tramadol; y similares o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos. Preferiblemente el agente activo es un agente antiviral, con mayor preferencia famciclovir.

5

Las composiciones de la presente invención constan de un agente activo(o activos) o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH, un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, el sistema de sostenimiento adicionalmente consta de un polímero del ácido metacrílico. En una modalidad, las composiciones de la presente invención adicionalmente constan de al menos una sal (o sales) inorgánica(s) y/o agente(s) de llenado.

15

La presenta invención está relacionada con composiciones farmacéuticas novedosas de liberación sostenida con agentes activos preferiblemente aquellos que tienen buena biodisponibilidad. En una modalidad, donde el agente activo es un antiviral, la invención se relaciona adicionalmente con un método de administración de la composición de la droga antiviral de acuerdo con la presente invención a un paciente infectado con un virus, para aliviar o al menos minimizar la infección viral en el paciente.

20

La composición se formula en una forma de dosificación adecuada y provee concentraciones de agente(s) activo(s) por periodos extendidos de tiempo. Las composiciones novedosas de la presente invención, liberan el agente activo por un periodo de entre 6 y 20 horas, preferiblemente de entre 10 y 16 horas. La liberación se produce en primer lugar por difusión seguida por erosión de tal modo que el agente activo se filtra en el ambiente que lo rodea tanto como la mezcla del polímero que contiene el agente activo se erosiona fuera de la formulación de

25

30

U

forma controlada. El sistema polimérico usado en la presente invención es único y actúa para producir el perfil deseado de liberación del agente activo. Las composiciones de la presente invención son adecuadas preferiblemente para drogas solubles en agua pero también se consideran dentro del alcance de la presente invención las drogas poco o nada solubles en agua. En una modalidad, la composición es una preparación de liberación sostenida donde la droga primero se granula o se cubre con un polímero independiente del pH para proveer la primera barrera externa. Luego, esta mezcla se incorpora a un sistema de sostenimiento que consiste de una mezcla de polímeros aniónicos y catiónicos junto con cationes divalentes que suministran una barrera externa para la liberación de la droga y reducen los cambios en la descarga de la dosis. En una modalidad, las composiciones de la presente invención son preferiblemente útiles para agentes activos para los cuales el estómago y/o las partes superiores del tracto gastrointestinal son sitios preferidos de absorción. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención se formulan como formas de dosificación gastrorretentivas, donde tal forma de dosificación se retiene por un período prolongado en el tracto gastrointestinal dando así una liberación sostenida y controlada del (los) agente(s) activo(s).

En una modalidad, el agente o agentes de llenado usados en la presente invención se seleccionan de, pero no se limitan a, un grupo que consiste de lactosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina, xilitol, fructosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio y similares o mezclas de los mismos.

En otra modalidad, el polímero independiente del pH en la presente invención, se selecciona, pero no se limita a, un grupo que comprende polímeros celulósicos y similares. El o los polímeros independientes del pH se seleccionan, pero no se limitan a un grupo que consiste de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropiletil celulosa; carboxialquilcelulosas tales como carboximetil celulosa, carboxietil

U2

celulosa y similares; polietilenglicoles (PEG® 6000, PEG® 10000), copolímeros del óxido de etileno con óxido de propileno (Poloxamer 407, Poloxamer 188 o similares), gelatina, polivinilpirrolidonas (PVP, Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® K15, Kollidon® K30, Kollidon® K90), vinilpirrolidonas, acetatos de vinilo, 5 polivinilimidazoles, N-óxidos de polivinilpiridina, copolímeros de la vinilpirrolidona con alfa olefinas de cadena larga, copolímeros de vinilpirrolidona con vinilimidazol, poli(vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetilo) copolímeros de poli(vinilpirrolidona/metacrilamida de dimetilaminopropilo), copolímeros de vinilpirrolidona/archilamidas de dimetilaminopropilo, copolímeros cuaternizados de 10 vinilpirrolidonas y metacrilatos de dimetilaminoetilo, terpolímeros de vinilcaprolactama/vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetilo, copolímeros de vinilpirrolidona y cloruro de metacrilamidopropil-trimetilamonio, terpolímeros de caprolactama/vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetilo, copolímeros del estireno y el ácido acrílico, ácidos policarboxílicos, poliacrilamidas, alcoholes 15 polivinílicos (PVA, Mowiol® 40-88), acetato de polivinilo opcionalmente hidrolizado, copolímeros del acrilato de etilo con metacrilato y ácido metacrílico, copolímeros del ácido maléico con hidrocarburos insaturados y productos de polimerización mezclados de los polímeros nombrados, gomas de polisacáridos, tanto naturales como modificadas (semi sintéticas), que incluyen pero no se limitan a goma 20 xantano, veegum, agar, goma guar, goma de algarroba, goma arábica, goma okra, ácido algínico, otros alginatos (e.g. alginato de sodio HVCR, alginato de propilenglicol), bentonita, arabinogalactin, pectina, goma tragacantos, escleroglucano, dextran, amilasa, amilopectina, dextrina, ciclodextrinas y similares o mezclas adecuadas de los mismos.

25

En una modalidad preferida de la presente invención, el polímero celulósico de la presente invención se selecciona de, pero no se limita a, un grupo que consiste de hidroxialquilcelulosas, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa; alquilcelulosas como la etil celulosa (Aquacoat®, una 30 dispersión acuosa de la etilcelulosa disponible en FMC y Surelease® con

45

diferentes grados como E-7-7050, E-7-7060, E-7-7100, E-7-19010, E-7-19060 una dispersión acuosa de etilcelulosa disponible de Colorcon), metilcelulosa y similares; hidroxipropilmetil celuosa; hidroxipropiletilcelulosa;

5. mezclas adecuadas de los mismos. En una modalidad, los polímeros celulósicos usados en la presente invención forman una barrera de capa delgada del polímero sobre el agente activo y controla el estallido de liberación inicial del agente activo.

- 10 En una modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta de al menos una goma. En otra modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta además de un polímero del ácido metacrílico. En otra modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta de una goma aniónica y un polímero catiónico o neutro del ácido metacrílico. Aún en otra modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta de una
- 15 goma junto con una resina de intercambio iónico.

- En una modalidad adicional, la goma usada en la presente invención, se selecciona de, pero no se limita a, un grupo que consiste de goma xantano, goma guar, goma arábica, goma carragenina, goma karaya, goma de algarrobo, goma
- 20 acacia, goma tragacanto, agar y similares o mezclas de ellas.

- En una modalidad adicional, el polímero del ácido metacrílico del sistema de sostenimiento, se selecciona pero no se limita a un grupo que consiste de polímeros aniónicos, catiónicos, neutros o zwitteriónicos. En una modalidad, el
- 25 polímero se selecciona de, pero no se limita a un grupo que consiste de copolímero del metacrilato de amonio tal como Eudragit® EPO, Eudragit® RL o Eudragit® RS, copolímero de ésteres neutros del ácido metacrílico tal como Eudragit® NE30D, copolímero de ésteres ácidos del ácido dimetilaminoetilmetracrilato metacrílico, Eudragit® RLPO, Eudragit® RSPO, o
- 30 mezclas de los mismos.

dy

En otra modalidad, la resina de intercambio iónico se selecciona, pero no se limita a, resinas de intercambio catiónico tales como Amberlite® IR 120B, Amberlite® IR 200C, Amberlite® IRA 68, Amberlite® IRP 64, Dowex® 50W, Dowex® MSC-1, 5 DouLite® C-20, DouLite® C-25D y resinas de intercambio aniónico tales como Amberlite® IRA400, Amberlite® IRA 900, Dowex® 1, DouLite® A-101D, Duolite® AP143, Duolite® A-7, Indion® 454, Amberlite® IRA 68 y Amberlite® IRA 45, o mezclas de las mismas.

- 10 Otros polímeros que pueden usarse en el sistema de sostenimiento de la presente invención se seleccionan de, pero no se limitan a, un grupo que consiste de polisacáridos hidrofílicos tales como alginatos, quitosan, escleroglucano y polisacáridos semisintéticos, en particular celulosa o derivados de celulosa como metilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales tales como 15 carboximetilcelulosa de sodio o carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa o hicroxipropilmetil celulosa, o polímeros hidrofílicos sintéticos tales como polivinilpirrolidonas, polímeros derivados del ácido acrílico y metacrílico y sales de los mismos, tales como los poliacrilatos (Carbopol®) o polímeros de aminoácidos tales como polilisinas y copolímeros vinilmetil 20 éter/anhídrido maléico o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas, usadas en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sales de calcio, sales de zinc, sales de hierro, sales de magnesio, sales de bario, sales de estroncio, sal, sales de sodio, sales de 25 potasio y similares o mezclas de las mismas. Preferiblemente, las sales inorgánicas se encuentran en forma de sulfatos, fosfatos, acetatos, carbonatos, óxidos, hidróxidos, clorhidratos usados ya sean solas o en combinación de las mismas.

30

41

Los excipientes farmacéuticamente aceptables como se usan en la composición de la presente invención, se seleccionan de un grupo de excipientes generalmente usados por personas expertas en el tema e.g. diluyentes, desintegrantes, ligantes, agentes de llenado, agentes de volumen, ácidos orgánicos, colorantes, estabilizantes, preservantes, lubricantes, glidants, agentes quelantes y similares. Los desintegrantes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®), croscarmelosa sódica, glicolato de almidón de sodio, y similares. Los lubricantes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y similares.

La goma xantano es un aniónico que controla la liberación de la droga mediante mecanismo de hinchamiento. Eudragit® EPO es un polímero catiónico, que interactúa con la goma xantano y forma un gel. El sulfato de calcio es un material inorgánico insoluble en agua que provee cationes divalentes a la goma xantano e incrementa la viscosidad del gel, suministra fuerza al gel formado e inhibe la fragmentación temprana del gel, reduciendo así la variabilidad en la liberación de la droga entre las formas de dosificación individual, manteniendo la integridad de las formas de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse como una forma de dosis oral tal como tabletas, cápsulas, parches y similares. En una modalidad, la composición de la presente invención se encuentra en forma de tabletas. Las tabletas pueden prepararse ya sea por compresión directa, compresión en seco (slugging), o por granulación. La técnica de la granulación es tanto acuosa como no acuosa. El solvente no acuoso usado se selecciona de un grupo que consiste de etanol, alcohol isopropílico o cloruro de metileno. En una modalidad, las composiciones de la presente invención se encuentran en la forma de tabletas comprimidas, tabletas moldeadas, productos preparados por extrusión

o técnica de moldeado de película, y similares.

UG

En una modalidad adicional, la presente invención también provee un proceso para la preparación de tal composición. En una modalidad, el proceso consta de la granulación de agente o agentes activos, u opcionalmente, de una mezcla de agentes activos con un polímero independiente del pH, mezclar los gránulos así obtenidos con el sistema de sostenimiento y sal o sales inorgánicas opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y formulación de la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

10

Aún en otra modalidad de la presente invención, se suministra un método de uso de tales composiciones. La composición consta de drogas antivirales tales como aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir y similares que son útiles en el tratamiento de infecciones virales tales como infecciones de VIH. Las composiciones constan de un antagonista del receptor H_2 de histamina tal como cimetidina, ranitidina y similares que son usados para el tratamiento de úlceras, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) y esofagitis erosiva. La composición de la presente invención consta de captopril que es usado para prevenir la conversión de la angiotensina I a angiotensina II por inhibición de ACE, una peptidildipeptido carboxihidrolasa, y así muestra efectos benéficos en la hipertensión y falla cardíaca. Las composiciones de la presente invención que constan de metformina, son útiles como drogas orales antihiperglicémicas en el manejo de la diabetes tipo 2. Las composiciones que constan de bupropion son útiles como ayudas no nicotínicas en la reducción del consumo de cigarrillo. Las composiciones que comprenden tramadol son útiles como analgésicos opioides. Las composiciones que comprenden oxcarbazepina y Leveteracetam son útiles para el tratamiento de ataques de apoplejía. Las composiciones que comprenden fexofenadina son útiles como antagonistas del receptor H_1 de histamina.

30

44

En una modalidad adicional se provee el uso de la composición de la presente invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento de una o más enfermedades o desórdenes seleccionados de infecciones virales, úlceras, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis erosiva, para prevenir la conversión de angiotensina I a angiotensina II por inhibición de ACE, tratamiento de falla cardíaca, manejo de la diabetes tipo 2 y como ayuda no nicotínica en la reducción del consumo de cigarrillo, dependiendo del agente activo usado en la composición. En una modalidad, las composiciones de la presente invención son útiles contra las infecciones de VIH.

Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar las modalidades de la presente invención. Sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

S. No. Ingredientes	mg/tableta
1. Famciclovir	125.0
2. Lactosa	5.6
3. Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19010)	4.0
4. Goma xantano	9.8
5. Sulfato de calcio	11.5
6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO)	3.4
7. Estearato de magnesio	0.9

Procedimiento:

- i) Se granularon el Famciclovir y la lactosa con la dispersión de etilcelulosa acuosa y se secaron.

48

- ii) Se mezclaron la goma xantano y el sulfato de calcio, posteriormente se adicionó el ácido metacrílico y se mezcló bien.
- iii) La mezcla anterior del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió a través de un tamiz 22 y se mezcló con los gránulos secados en el paso (i).
- 5 iv) La mezcla del paso anterior (iii) se lubricó con estearato de magnesio y se comprimió en tabletas.

Ejemplo 2

10

S. No.	Ingredientes	mg/tableta
1.	Famciclovir	250.0
2.	Lactosa	81.0
3.	Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19060)	44.0
15 4.	Goma guar	50.0
5.	Sulfato de calcio	20.0
6.	Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RSPO)	40.0
7.	Estearato de zinc	10.0

20

Procedimiento:

- i) Se granularon el Famciclovir y la Lactosa con dispersión de etilcelulosa acuosa y se secaron.
- ii) La goma guar y el sulfato de calcio se mezclaron juntos, posteriormente se adicionó el polímero del ácido metacrílico y se mezcló bien.
- 25 iii) La mezcla del paso anterior (ii) se comprimió en seco y descomprimió a través de un tamiz 22 y posteriormente se mezcló con los gránulos secados en el paso anterior (i).
- iv) La mezcla del paso anterior (iii) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió en tabletas.

30

49

Ejemplo 3

S. No.	Ingredientes	mg/tableta
1.	Aciclovir	800.0
2.	Dextrosa	51.0
5 3.	Dispersión acuosa de hidroxipropilmetil celulosa	44.0
4.	Goma guar	80.0
5.	Sulfato de magnesio	120.0
6.	Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RLPO)	40.0
7.	Estearato de magnesio	10.0

10

Procedimiento:

- i) Se granularon Aciclovir y Dextrosa con dispersion acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa y se secaron.
- ii) La goma guar y el sulfato de magnesio se mezclaron juntos, se adicionó posteriormente el polímero del ácido metacrílico y se mezclaron bien.
- 15 iii) La mezcla anterior del paso (ii) se mezcló con los gránulos del anterior paso (i). la mezcla se sometió a compresion seca y después se descomprimió a través de un tamiz 22.
- iv) Los gránulos del paso anterior (iii) se lubricaron con estearato de magnesio y se comprimieron en tabletas.

20

Ejemplo 4

S. No.	Ingredientes	mg/capsula
1.	Ganciclovir	500.0
25 2.	Lactosa	55.0
3.	Polivinilpirrolidona (Kollidon® K15)	40.0
4.	Goma xantano	80.0
5.	Fosfato de potasio	20.0
6.	Resina de intercambio iónico (Amberlite® IR 120B)	40.0
30 7.	Hidroxipropilmetil celulosa	30.0

20

- 8. Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®) 170.0
- 9. Estearato de zinc 10.0

Procedimiento:

- 5 i) Se granularon el Ganciclovir y la Lactosa con polivinilpirrolidona y se secaron.
- ii) La goma xantano y el fosfato de potasio se mezclaron juntos, se adicionó posteriormente la resina de intercambio iónico y se mezcló bien, seguido de la adición de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz
- 10 parcialmente pregelatinizado y estearato de zinc.
- iii) La mezcla anterior del paso (ii) se mezcló con gránulos del paso (i).
- iv) La mezcla anterior del paso (iii) se lubricó con estearato de zinc y se rellenó en cápsulas de gelatina dura.

15 **Ejemplo 5**

S. No. Ingredientes	mg/cápsula	
1. Ganciclovir	500.0	
2. Lactosa	75.0	
3. Polivinilpirrolidona (Kollidon® K15)	40.0	
20 4. Goma xantano	80.0	
5. Polímero de ácido metacrílico (Eudragit® RS)	40.0	
6. Hidroxipropilmetil celulosa	30.0	
7. Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®)	170.0	
8. Estearato de zinc	10.0	

25

Procedimiento:

- i) Se granularon el Ganciclovir y la lactosa con polivinilpirrolidona y se secaron.

51

- ii) Se adicionó polímero de ácido metacrílico a la goma xantano y se mezcló bien, seguido de la adición y mezcla de hidroxipropilmetil celulosa, almidón de maiz parcialmente gelatinizado y estearato de zinc.
- iii) La mezcla anterior en el paso (ii) se mezcló con gránulos del paso (i).
- 5 iv) La anterior mezcla en el paso (iii) se lubricó con estearato de zinc y se rellenó en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 6

S. No. Ingredientes		mg/tableta
10	1. Clorhidrato de Valaciclovir (Equivalente a 500.0 mg de Valaciclovir)	556.0
	2. Sacarosa	96.0
	3. Carboximetilcelulosa sódica	26.0
	4. Goma de algarrobo (locust bean gum)	50.0
15	5. Carbonato de calcio	20.0
	6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO)	70.0
	7. Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC E5)	70.0
	8. Ácido esteárico	10.0

Procedimiento:

- i) El clorhidrato de Valaciclovir y la sacarosa se mezclaron juntos y se granularon con carboximetilcelulosa de sodio y se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- 20 ii) Se mezclaron juntos la goma de algarrobo y el carbonato de calcio, seguidos por la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico y la hidroxipropil celulosa.
- 25 iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.

12

- iv) Los anteriores gránulos del paso (iii) luego se mezclaron con gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con ácido esteárico y luego se comprimió en tabletas.

5

Ejemplo 7

S. No. Ingredientes	mg/tablet
1. Clorhidrato de Valaciclovir (Equivalente a 500.0 mg de Valaciclovir)	556.0
10 2. Carboximetilcelulosa de sodio	86.0
3. Goma de algarrobo	50.0
4. Carbonato de calcio	116.0
5. Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC E5)	70.0
6. Ácido esteárico	10.0

Procedimiento:

- 15 i) El clorhidrato de Valaciclovir se granuló con carboximetilcelulosa de sodio y se secó en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de un tamiz #40.
- ii) Se mezclaron juntos la goma de algarrobo y el carbonato de calcio, seguidos por la adición y mezcla de hidroxipropilmetil celulosa.
- 20 iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los anteriores gránulos del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con ácido esteárico y luego se comprimió en tabletas.
- 25

13

Ejemplo 8

	S. No. Ingredientes	mg/tableta
	1. Clorhidrato de ranitidina (Equivalente a 300.0 mg de Ranitidina)	336.0
5	2. Manitol	80.0
	3. Alcohol polivinílico (Mowiol® 40)	42.0
	4. Goma guar	50.0
	5. Óxido de magnesio	20.0
	6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO)	40.0
10	7. Hidroxipropiletil celulosa	30.0
	8. Estearato de magnesio	10.0
	9. Glicolato de almidón de sodio	70.0

Procedimiento:

- 15 i) El clorhidrato de ranitidina y el manitol se mezclaron juntos, se granularon con alcohol polivinílico y se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de un tamiz #40.
- ii) Se mezclaron juntos la goma guar y el óxido de magnesio seguido de la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico e hidroxipropiletil
- 20 celulosa.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con gránulos secados en el paso (i).
- 25 v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se combinó con estearato de magnesio y glicolato de almidón de sodio y se comprimió en tabletas.

Ejemplo 9

	S. No. Ingredientes	mg/tableta
30	1. Clorhidrato de Fexofenadina	240.0

57

2.	Dextrosa	78.0
3.	Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-7050)	44.0
4.	Goma karaya	50.0
5.	Sulfato de calcio	20.0
5 6.	Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RLPO)	70.0
7.	Estearato de zinc	10.0
8.	Croscarmelosa sódica	80.0

Procedimiento:

- 10 i) El clorhidrato de Fexofenadina y la dextrosa se mezclaron juntos, se granularon con una dispersión acuosa de etilcelulosa y se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- 15 ii) La goma Karaya y el sulfato de calcio se mezclaron juntos, seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico y croscarmelosa de sodio.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- 20 v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió en tabletas.

Ejemplo 10

25	S. No. Ingredientes	mg/cápsula
	1. Captopril	100.0
	2. Manitol	83.0
	3. Hidroxipropil celulosa (Klucel®)	39.0
	4. Goma carragenina	50.0
30	5. Cloruro de calcio	20.0

6.	Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RSPO)	40.0
7.	Estearato de calcio	10.0
8.	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®)	70.0

5 **Procedimiento:**

- i) El Cáptopril y el Manitol se mezclaron juntos, se granularon con hidroxipropil celulosa y luego se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- 10 ii) La goma carragenina y el cloruro de calcio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico y el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- 15 iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de calcio y se rellenó en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 11

20	S. No. Ingredientes	mg/tableta
	1. Clorhidrato de Bupropion	150.0
	2. Lactosa	78.0
	3. Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19010)	44.0
	4. Goma acacia	50.0
25	5. Sulfato de potasio	20.0
	6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RS)	40.0
	7. Estearato de magnesio	10.0

30

Procedimiento:

- i) El clorhidrato de Bupropión y la lactosa se mezclaron juntos, se granularon con dispersión acuosa de etilcelulosa celulosa y luego se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- ii) La goma acacia y el sulfato de potasio se mezclaron juntos seguidos por la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de magnesio y se comprimió en tabletas.

Ejemplo 12

S. No. Ingredientes	mg/tableta
1. Clorhidrato de metformina	150.0
2. Manitol	78.0
3. Polietilenglicol (PEG® 6000)	44.0
4. Goma karaya	50.0
5. Sulfato de potasio	20.0
6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RSPO)	40.0
7. Estearato de zinc	10.0
8. Glicolato de almidón de sodio	70.0

Procedimiento:

- i) El clorhidrato de Metformina y el Manitol se mezclaron juntos, se granularon con polietilenglicol y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.

77

- ii) La goma de Karaya y el sulfato de potasio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico y el glicolato de almidón de sodio.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió en tabletas.

Ejemplo 13

S. No.	Ingredientes	mg/tableta
1.	Oxcarbazepina	60.0
2.	Lactosa	16.0
3.	Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19010)	3.0
4.	Goma de grano de algarrobo	5.0
5.	Sulfato de calcio	10.0
6.	Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RL)	50.0
7.	Estearato de calcio	1.0

Procedimiento:

- i) La Oxcarbazepina y la lactosa se mezclaron juntos, se granularon con dispersión acuosa de etilcelulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- ii) La goma de algarrobo y el sulfato de calcio se mezclan juntos, seguidos de la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.

28

- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de calcio y se comprimió en tabletas.

5

Ejemplo 14

S. No. Ingredientes	mg/tableta
1. Leveteracetam	66.98
2. Manitol	2.01
10 3. Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-7050)	5.00
4. Goma guar	5.00
5. Sulfato de calcio	15.00
6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RLPO)	5.00
7. Estearato de magnesio	- 1.00

15

Procedimiento:

- i) El Leveteracetam y el Manitol se mezclaron juntos, se granularon con dispersion acuosa de etilcelulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- 20 ii) La goma guar y el sulfato de calcio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- 25 v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de magnesio y luego se comprimió.

30

57

Ejemplo 15

S. No.	Ingredientes	mg/tableta
1.	Tramadol HCl	20.0
2.	Lactosa	52.0
5 3.	Hidroxipropilmetil celulosa (Methocel® K15M)	4.0
4. -	Goma tragacanto	10.0
5.	Sulfato de potasio	10.0
6.	Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® NE30D)	3.0
7.	Estearato de zinc	1.0

10

Procedimiento:

- i) El Tramadol HCl y la lactosa se mezclaron juntos, y se granularon con hidroxipropilmetil celulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- 15 ii) La goma tragacanto y el sulfato de potasio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- 20 v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió.

Ejemplo 16

25 S. No.	Ingredientes	mg/tableta
1.	Metformina HCl	66.00
2.	Dextrosa	6.00
3.	Suspensión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-7050)	3.80
4.	Goma de grano de algarrobo	10.60
30 5.	Sulfato de calcio	10.56

60

6.	Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO)	3.00
7.	Estearato de calcio	1.00

Procedimiento:

- 5 i) Se mezclaron juntas la Metformina HCl y la dextrosa, se granularon con dispersion acuosa de etilcelulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- ii) La goma de algarrobo y el sulfato de calcio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico.
- 10 iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de
- 15 calcio y luego se comprimió.

Ejemplo 17

S. No. Ingredientes	mg/tableta
1. Clorhidrato de ranitidina	336.0
20 (Equivalente a 300.0 mg de Ranitidina)	
2. Manitol	80.0
3. Alcohol polivinílico (Mowiol® 40)	42.0
4. Goma guar	50.0
5. Óxido de magnesio	20.0
25 6. Resina de intercambio iónico (Amberlite® IR 200C)	40.0
7. Hidroxipropiletil celulosa	30.0
8. Estearato de magnesio	10.0
9. Glicolato de almidón de sodio	70.0

30

61

Procedimiento:

- i) Se mezclaron juntas el clorhidrato de Ranitidina y el manitol, se granularon con alcohol polivinílico y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- 5 ii) Se mezclaron juntos la goma guar y el óxido de magnesio, seguidos de la adición y mezcla de la resina de intercambio iónico y la hidroxipropilcelulosa.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- 10 iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se mezcló con estearato de magnesio y glicolato de almidón de sodio y entonces se comprimió en tabletas.

15

64

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida novedosa que comprende al menos un ingrediente o ingredientes activos, o formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados, o sales de los mismos; al menos un polímero o polímeros dependientes del pH; un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma; opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
5
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo se selecciona de un grupo que comprende agente antiviral, cimetidina, ranitidina, captopril, metformina, bupropion, fexofenadina, oxcarbazepina, Leveteracetam, tramadol, y sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos ya sea solas o en combinación de las mismas.
10
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el agente activo es un agente antiviral.
15
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste de aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos ya sea solas o en combinación de las mismas.
20
5. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el agente activo es famciclovir o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos.
25
6. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero independiente del pH se selecciona de un grupo que comprende polímeros celulósicos, polietilenglicoles, copolímeros del óxido

- de etileno con óxido de propileno, gelatina, polivinilpirrolidonas, vinilpirrolidonas, acetatos de vinilo, polivinilimidazoles, N-óxidos de polivinilpiridina, copolímeros de vinilpirrolidona con alfa olefinas de cadena larga, copolímeros de vinilpirrolidona con vinilimidazol, poli(vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetil), copolímeros de vinilpirrolidona/dimetilaminopropil metacrilamidas, copolímeros de vinilpirrolidona/dimetilaminopropil acrilamidas, copolímeros cuaternizados de vinilpirrolidonas y dimetilaminoetil metacrilatos, metacrilatos, terpolímeros de vinilcaprolactama/vinilpirrolidona/dimetilaminoetil metacrilatos, copolímeros de vinilpirrolidona y clorhidrato de metacrilamidopropil trimetilamonio, terpolímeros de caprolactama/vinilpirrolidona/dimetilaminoetil metacrilatos, copolímeros del estireno y ácido acrílico, ácidos policarboxílicos, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, acetato de polivinilo opcionalmente hidrolizado, copolímeros del acrilato de etilo con metacrilato y ácido metacrílico, copolímeros del ácido maléico con hidrocarburos insaturados y productos de polimerización mezclada de dichos polímeros, gomas de polisacáridos o mezclas de los mismos.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizada porque el polímero celulósico se selecciona de un grupo que consiste de hidroxialquilcelulosas, alquilcelulosas, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropiletil celulosa, carboxialquilcelulosas o mezclas de las mismas.
8. Una composición, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la goma se selecciona de un grupo que comprende goma xantano, veegum, agar, goma guar, goma de grano de algarrobo, goma arábica, goma okra, ácido algínico o derivados, arabinogalactin, pectina, tragacanto, escleroglucano, dextran, amilosa, amilopectina y mezclas de las mismas.

64

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque adicionalmente están presentes una sal o sales inorgánicas y/o un agente o agentes de llenado en la composición.
- 5 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, donde la sal inorgánica se selecciona de un grupo que comprende sales de calcio, sales de zinc, sales de hierro, sales de magnesio, sales de bario, sales de estroncio, sales de sodio, sales de potasio o mezclas de las mismas.
- 10 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, donde el agente de llenado se selecciona de un grupo que consiste de lactosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina, xilitol, fructosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio o mezclas de los mismos.
- 15 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el sistema de sostenimiento además comprende un polímero del ácido metacrílico.
- 15 13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque el polímero del ácido metacrílico se selecciona de un grupo que comprende copolímero del metacrilato de amonio, copolímero neutral de ésteres del ácido metacrílico, copolímero de dimetilaminoetilmetacrilato-ésteres del ácido metacrílico y mezclas de los mismos.
- 20 14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el sistema de sostenimiento además comprende una resina de intercambio iónico en donde la resina de intercambio iónico es una resina de intercambio catiónico o una resina de intercambio aniónico.
- 25 15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de un grupo que comprende diluyentes, desintegrantes, ligantes, agentes de relleno, agentes de hinchamiento, ácidos orgánicos, colorantes, estabilizantes,

preservantes, lubricantes, glidants, agentes quelantes bien sea solos o en combinación.

16. Un proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida novedosa, que comprende al menos un ingrediente, o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales del mismo; al menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que consiste en una goma; opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

i) Granulación del agente o agentes activos u opcionalmente una mezcla de ingredientes activos con un polímero o polímeros independientes del pH.

ii) Mezcla de los gránulos así obtenidos con el sistema de sostenimiento, opcionalmente con sales inorgánicas, y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y

iii) Formulación de la mezcla en una forma adecuada de dosificación.

17. Un método de utilización de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende la administración a un paciente que requiera del mismo una cantidad efectiva de la composición.

18. Un método de utilización de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos seleccionados de infecciones virales, úlceras, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), dolor, ataque de apoplejía, esofaguitis erosiva, hipertensión, falla cardíaca, manejo de la diabetes tipo 2, ayudas no nicotínicas para dejar el consumo de cigarrillo o similares.

19. El uso de una composición de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos seleccionados de infecciones virales tal como infecciones del VIH, úlceras,



enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), dolor, ataque de apoplejía, esofaguitis erosiva, hipertensión, falla cardíaca, manejo de la diabetes tipo 2, ayudas no nicotínicas para dejar el consumo de cigarrillo o similares.

- 5
20. Las composiciones farmacéuticas sustancialmente como aquí se describen y se ilustran mediante los ejemplos.
 21. El proceso para la preparación de las composiciones farmacéuticas sustancialmente como se describe y se ilustra mediante los ejemplos.

61

Resumen

Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida novedosas que comprenden al menos un o unos ingredientes activos, o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos o sales de los mismos; 5 preferiblemente se suministra un agente activo antiviral. También se provee un proceso de preparación de tal composición y el método para su utilización. Las composiciones de liberación sostenida de la presente invención son capaces de liberar el agente activo en una forma deseada por un período extendido de tiempo.

68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007930- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 16:53:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67



ria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nuñez
Firma Responsable

Fecha _____

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

64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/IN2006/000225

MODELO DE UTILIDAD ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES PANACEA BIOTEC LTD.

DOMICILIO NEW DELHI, INDIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y PROCESOS DE LAS MISMAS

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____

FECHA DE SOLICITUD _____

ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____

FECHA DE CONCESION _____

VIGENCIA DESDE _____

HASTA _____

PRORROGA _____

CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) RAJESH JAIN, KOUR CHAND JINDAL, SUKHJEET SINGH, SANJAY BOLDHANE.

OTROS _____

920
70

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	8 7930
	Solicitud internacional	PCT/IN2006/000225
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	- 2713

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

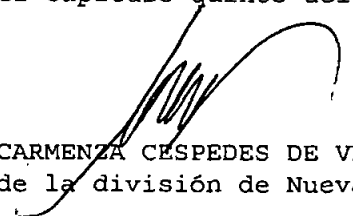
1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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.

3. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

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 CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2008
adpall