

OPPOS
K4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

QF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Propiedad
C. DAWRE

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FUERZA NACIONAL

08-7949

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA
Y SUS PROCESOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/20 ; 9/16

71. SOLICITANTE PANACEA BIOTEC LTD.

DOMICILIO NEW DELHI, INDIA.

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

99

55-

PETITORIO

AS: 100106138



FORMULARIO ÚNICO DE S PCT ENTRADA EN FA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 72

1 SOLICITUD DI

☒ 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/IN2006/000224

Fecha 29-06-2006

Publicación Internacional No. WO 2007/000778 A2

Fecha 04-01-2007

6 Título (54): COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA Y SUS PROCESOS

7 Clasificación Internacional (51):

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

IN

(32) Fecha

29-06-2005

(31) Número de Solicitud

1681/DEI/2005

9 Comprobante de pago No. 07-104,564; 08-2,455; 08-2,445; 08-502; 08-2,425

Fecha 28-01-2008

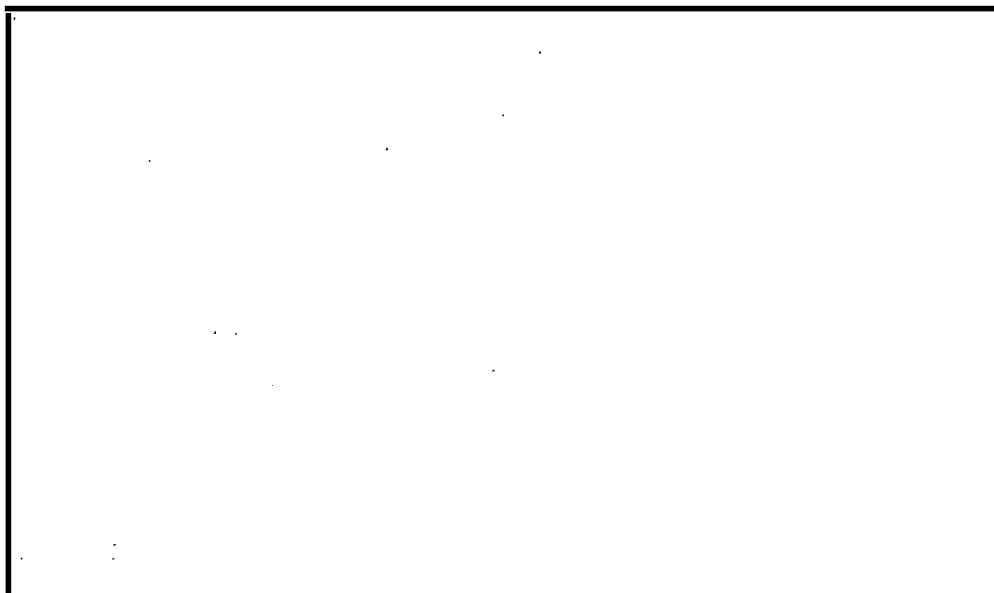
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

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:

[Handwritten Signature]
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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/IN2006/000224 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 MODIFICADA Y SUS PROCESOS

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 _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,564
 FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64227007	24/12/2007	22,202,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SDN: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 2,455
FECHA : ENERO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663986	08/01/2008	4,716,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

CON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 2,445
FECHA : ENERO 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663986	08/01/2008	4,716,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

100106138

06

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 502
FECHA : ENERO 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I Y II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2280232	03/01/2008	26,682,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR
			3,000.00
		TOTAL :	\$ 3,000.00

SON: TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

100106138

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007949- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 2,425
FECHA : ENERO 9 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007949- -00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2663986	08/01/2008	4,716,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

CON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER

(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 2007/000778 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/366 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

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

(21) International Application Number:

PCT/IN2006/000224

(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:

1681/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).

(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,

(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).

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: MODIFIED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND PROCESSES THEREOF

(57) Abstract: Novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s); a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers wherein at least one is hydrophilic; optionally other pharmaceutically acceptable excipients is provided. Process for preparation of such compositions and methods of using them is also provided. The compositions are formulated into suitable dosage forms that provide therapeutic concentrations of active agent for extended periods of time.

WO 2007/000778 A2

**MODIFIED RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION
AND PROCESSES THEREOF**

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers wherein at least one is hydrophilic; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time. The present invention also describes process for preparation of such compositions and method of using such compositions. The controlled release composition is useful in providing therapeutically effective levels of the said active agent(s) for extended periods of time.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Drug levels can be maintained above the lower level of the therapeutic plasma concentration for longer periods of time by administering larger doses of conventionally formulated dosage forms, but this approach might produce toxic effects due to high plasma concentration of the drug. Alternatively, another approach is to administer a drug at certain intervals of time, resulting in oscillating drug levels, the so-called peak and valley effect. This approach is generally associated with several potential problems, such as a large peak (toxic effect) and valley (non-active drug level) effect, and a lack of patient compliance leading to drug therapy inefficiency or failure. To overcome such issues, modified release compositions can be formulated with the objective of releasing the drug in a sustained or controlled manner for an extended period of time.

A number of drugs collectively known as statins have been known to reduce serum LDL cholesterol levels. High LDL cholesterol levels have been shown to be an important risk factor in the development of arteriosclerosis and ischemic heart disease. Statins have been found to lower serum LDL cholesterol levels in a dose dependent manner. Additionally, these drugs lower serum triglyceride levels, which is another risk

factor for heart disease. Statins lower serum LDL cholesterol levels by competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase (HMG CoA reductase), an enzyme involved in the biosynthesis of cholesterol. By binding tightly to the active site of the enzyme, statins block the reduction of HMG CoA, a step necessary in the biosynthesis of cholesterol. This inhibition of cholesterol biosynthesis by a statin results in a decrease in the production and secretion of LDL cholesterol. In addition, the upregulation of LDL receptors, especially in the liver, leads to the removal of LDLs from the serum. Thus, by reducing the production of LDL cholesterol and by causing LDL cholesterol to be removed from the serum, statins effectively reduce overall serum LDL cholesterol levels.

Atorvastatin and Simvastatin are cholesterol-lowering agents. Atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol. Simvastatin is a pro-drug derivative of lovastatin. After absorption, it undergoes rapid enzymatic hydrolysis of the lactone ring to form the principal metabolite, simvastatin- β -hydroxyacid. This metabolite acts as a potent, reversible, competitive inhibitor of HMG CoA reductase which catalyses the conversion of hydroxymethyl glutarate to mevalonate. This conversion is an early and rate-limiting step in the biosynthesis of cholesterol. Simvastatin inhibits the production of cholesterol by the liver and lowers overall blood cholesterol as well as blood LDL cholesterol levels. Tacrolimus is a macrolide immunosuppressant produced by *Streptomyces tsukubaensis*. It inhibits T-lymphocyte activation, although the exact mechanism of action is not known. Quetiapine is a psychotropic agent belonging to the chemical class of dibenzothiazepine derivatives. It is an antagonist at multiple neurotransmitter receptors in the brain: serotonin 5HT_{1A} and 5HT₂, dopamine D₁ and D₂, histamine H₁, and adrenergic α_1 and α_2 receptors. Oxcarbazepine is an antiepileptic drug, which exerts the pharmacological activity primarily through the 10-monohydroxy metabolite (MHD) of oxcarbazepine. 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. Tolterodine is a competitive muscarinic receptor antagonist and is indicated for the treatment of overactive bladder with symptoms of urge urinary incontinence, urgency and frequency. Famciclovir is an orally

administered prodrug of the antiviral agent penciclovir. It 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).

5

In the past, several attempts have been made to develop modified release/controlled release formulations comprising various drugs. Such modified/controlled release compositions provide better patient compliance as compared to conventional compositions since they need to be administered generally only once daily as compared to b.i.d. or t.i.d. dosage form.

10

US Pat. No. 4,444,784 describes an antihypercholesterolemic agent, which is known as simvastatin, which is an effective HMG-CoA reductase inhibitor. Simvastatin is commercially sold in the US and elsewhere under the brand name ZOCOR® by Merck & Company, Inc. US Pat. No. 5,916,595 describes a controlled release formulation comprising a compressed tablet core which contains an alkyl ester of a hydroxy substituted naphthalene compound, a pharmaceutically acceptable, water swellable polymer and an osmotic agent; and an outer coating layer which completely covers the osmotic core and comprises a pH sensitive coating agent, a channeling agent and a water insoluble cellulosic polymer used at a weight ratio of 0.1:1 to 0.75:1 and at a combined coating weight of 0.5-5% by weight.

15

20

US Pat. No. 5,007,790, US Pat. No. 5,582,837 and US Pat. No. 5,972,389 describes sustained release dosage forms for oral administration, designed to deliver a pharmacologically active agent to the stomach and gastrointestinal tract over an extended time period. The dosage forms described in the aforementioned patents are comprised of particles of a hydrophilic, water-swallowable polymer with the drug dispersed therein. The polymeric particles in which the drug is dispersed absorb water, causing the particles to swell, which in turn promotes their retention in the stomach and also allows the drug contained in the particles to dissolve and then diffuse out of the particles. The polymeric particles also release drug due to physical erosion or degradation.

25

30

12

The PCT publication nos. WO03035041 and WO03035029 primarily disclose a controlled release oral dosage form for the continuous, sustained administration of a pharmacologically active agent, wherein the composition comprises a matrix of a biocompatible, hydrophilic, erodible polymer with an active agent incorporated therein, wherein the polymer is one that both swells in the presence of water and gradually erodes over a time period of hours, with swelling and erosion commencing upon contact with gastric fluid.

The PCT publication bearing no. WO200421972 describes a formulation comprising a core comprising at least one poorly water-soluble statin and at least one surface-active agent; and a polymeric membrane-controlled coating comprising less than 50% by weight of at least one water-soluble or water-permeable polymer and greater than 50% by weight of at least one water-insoluble or water-impermeable polymer and methods of use of such compositions in treating, preventing, and/or managing one or more cardiovascular diseases.

Another PCT publication bearing no. WO2004002445 provides a novel gastro-retentive delivery system for controlled release of active agent in stomach or upper part of gastrointestinal tract in the form of bilayer dosage form in which one layer (Layer-A) is responsible for retaining the dosage form in stomach or upper part of gastro-intestinal tract (spatial control) for prolonged period and is composed of pharmaceutical excipients with low bulk density such as cellulosic derivatives either natural, semi-synthetic or synthetic, ethyl cellulose in particular polyethylene oxide, fatty acids, hydrogenated oils, waxes, shellac, and the likes either alone or in combination and along with other optional pharmaceutical excipients. The second layer (Layer-B) is responsible for prolonged or controlled drug delivery (temporal control) and comprises of controlled release matrix polymers such as synthetic or semisynthetic cellulose derivatives like hydroxypropyl methylcellulose, ethylcellulose and the like and/or natural polymers or gums such as xanthan gum, gelatin, acrylic acid derivatives, polyvinyl acetate and the like along with other optional pharmaceutical excipients.

Several attempts to provide dosage forms for delivery of active agents that remains in the stomach for extended periods of time has been described previously. However,

there still exists a need to develop modified release dosage form compositions which can provide sustained delivery of active agent, which are easier to manufacture and involves a low formulation cost. The present invention provides such novel modified release compositions.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

It is an objective of the present invention to provide novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers wherein at least one is hydrophilic; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.

15

It is an objective of the present invention to provide novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers in a ratio of 1:20 to 20:1 wherein at least one is hydrophilic; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.

20

It is an objective of the present invention to provide novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; at least one diluent(s) in an amount greater than 5% w/w of the composition; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers in a ratio of 1:20 to 20:1 wherein at least one is hydrophilic; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.

25
30

It is an objective of the present invention to provide novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers in a ratio of 1:20 to 20:1 wherein at least one is hydrophilic and additionally, at least one pH dependent hydrophilic release controlling polymer; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.

10

It is an objective of the present invention to provide novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; at least one diluent(s) in an amount greater than 5% w/w of the composition; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers in a ratio of 1:20 to 20:1 wherein at least one is hydrophilic; at least one lubricant(s) in an amount less than 6% w/w of the composition; and optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.

20

It is also an objective of the present invention to provide novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) selected from a group comprising HMG CoA reductase inhibitor such as statins and the like, or its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives.

25

It is also an objective of the present invention to provide novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) selected from a group comprising tacrolimus, oxcarbazepine, levetiracetam, quetiapine, tolterodine, famciclovir, and the like, or its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives.

30

It is also an objective of the present invention to provide novel modified release

pharmaceutical composition comprising at least one HMG CoA reductase inhibitor, preferably a statin, more preferably atorvastatin or simvastatin, or its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives thereof as active agent(s); a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers preferably in a ratio of 1:20 to 20:1 wherein at least one is hydrophilic; and optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.

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

- i) mixing the active agent(s) and components of the polymer system,
- ii) optionally adding one or more other pharmaceutically acceptable excipients, and
- iii) formulating the mixture into a suitable dosage form.

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

20 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers wherein at least one is hydrophilic; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time. In an embodiment, preferably the two swellable pH independent polymers are present in a ratio of 1:20 to 20:1. In another embodiment, the polymer system is preferably present in an amount less than about 70% w/w of the composition.

In an embodiment, the compositions additionally comprise at least one diluent(s) in an amount greater than about 2.5% w/w of the composition and/or at least one lubricant(s) in an amount less than about 8% w/w of the composition.

16

In an embodiment, the present invention provides novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers wherein at least one is hydrophilic and additionally, at least one pH dependent hydrophilic release controlling polymer; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.

10

The active agent of the present invention may be selected from but not limited to a group comprising active agents such as anti-hypertensives; immunosuppressants; anti-inflammatories; diuretics; antiepileptics; antifungals; cholesterol lowering drugs; hormonals; hypoglycemics; antiviral drugs; nasal decongestants; antimicrobials; anti-arthritis; analgesics; anti-cancer drugs; anti-parasitics; proteins; peptides; CNS stimulants; CNS depressants; 5HT inhibitors; HMG CoA reductase inhibitors; anti-schizophrenics; anti-alzheimer drugs; anti-psoriatics; steroidal; oligonucleotides; anti-ulcer drugs; proton pump inhibitors; anti-asthmatics; immunomodulators; thrombolitics and vitamins, or their pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives; or mixtures thereof. In an embodiment, the active agent(s) of the present invention is selected from but not limited to a group comprising tacrolimus, oxcarbazepine, levetiracetam, quetiapine, tolterodine, famciclovir, and the like, or its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives.

20

25 In a preferred embodiment, the active agent(s) of the present invention is an HMG CoA reductase inhibitor, preferably a statin, or its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives thereof. The statin is selected from but not limited to a group comprising simvastatin, atorvastatin, pravastatin, lovastatin, cerivastatin, rosuvastatin, and fluvastatin, or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives thereof, used either alone or in combination thereof. In another preferred embodiment, the active agent of the present invention is an immunomodulator such as tacrolimus or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives thereof.

30

17

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 10-24 hours, preferably from about 15-24 hours. In an embodiment, the said composition provides an initial lag time for the release of the active agent(s) from the dosage form either in the in vitro dissolution study or in vivo upon administration into the body or provides a lag time for absorption of the active agent(s) in vivo. In an embodiment, the said composition provides an initial lag time from wherein only about 5-15% of active agent(s) or less is released, followed by a sustained release of active agent(s), particularly in case of poorly soluble active agents. The release is erosion controlled such that the active agent leaches into the surrounding environment as long as the polymer blend containing the active agent(s) erodes out of the formulation in controlled manner. The polymer system used in the present invention is unique and act to produce the desired release profile of the active agent. In an embodiment, the composition is a modified release preparation with more than two different rate controlling polymers acting synergistically or wherein one polymer potentiates the activity of the other when incorporated together; hence requiring less quantity of polymer as compared to when incorporated alone or without any one polymer. Also the lag time in the release profile of the active agent can be obtained with the polymer system of the present invention without any need for a functional coating or any other mechanism like osmotic pressure etc. Moreover the direct compression technique or compaction granulation technique preferably used to formulate the compositions of the present invention are simple and thus involve low processing cost. In an embodiment, the compositions of the present invention are preferably useful for active 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).

30

In an embodiment of the present invention wherein a statin is used as an active agent, the compositions preferably release the active agent after a lag time of at least about 0.5 hour, preferably after a lag time of about 1 hour, more preferably after a lag time of 2-3



hours. In a further embodiment, such compositions comprising statin as active agent are preferably administered during bedtime and more preferably once-a-day. It is believed that the human body synthesizes high amounts of cholesterol during the hours of sleep and it is thus desirable to provide therapeutic levels of the HMG CoA reductase inhibitors during this time. Hence, in an embodiment, the compositions of the present invention comprising statin as the active agent are so designed that during the initial lag time i.e. during the daytime lesser amount of active agent is released and subsequently a sustained amount of drug is released during the hours of sleep in order to provide the desirable enhanced therapeutic effect of the active agent. In a further embodiment, the compositions of the present invention comprising statin as active agent are particularly effective in inhibiting the biosynthesis of cholesterol in the liver by inhibition of the HMG CoA reductase since these are formulated in such a manner so as to deliver the maximum quantity of the active agent to the liver tissues and minimum quantity to the peripheral tissues so as to minimize any adverse effects associated with the presence of a higher quantity of the active agent in the latter.

In an embodiment of the present invention, the diluent is selected from but not limited to a group comprising lactose, cellulose, microcrystalline cellulose, mannitol, dicalcium phosphate, pregelatinized starch, and the like, used either alone or in combination thereof. Preferably the diluent(s) is present in an amount greater than about 2.5% w/w of the composition, more preferably in an amount greater than about 20% w/w of the composition, most preferably in an amount greater than about 70% w/w of the composition. In another embodiment, the diluent(s) used in the compositions of the present invention can also additionally function as channel forming agents, preferably when used in lower concentrations such as in an amount less than about 50% w/w of the composition.

The composition of the present invention comprises a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers wherein at least one is hydrophilic. Optionally the polymer system comprises additionally at least one pH dependent hydrophilic release controlling polymer.

77

Suitable polymers for use in the compositions of the present invention may be linear, branched, dendrimeric, or star polymers, and include synthetic hydrophilic polymers as well as semi-synthetic and naturally occurring hydrophilic polymers. The polymers may be homopolymers or copolymers, if copolymers, either random copolymer, block
5 copolymers or graft copolymers. Synthetic hydrophilic polymers useful herein include, but are not limited to polyalkylene oxides, particularly poly (ethylene oxide), and poly (ethylene oxide)-poly (propylene oxide) copolymers; acrylic acid and methacrylic acid polymers, copolymers and esters thereof, preferably formed from acrylic acid, methacrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate, ethyl
10 methacrylate, and copolymers thereof; polysaccharide gums; and the like used alone or mixtures.

In a further embodiment of the present invention, the swellable pH independent polymer of the polymer system is particularly a polyalkylene oxide preferably poly
15 (ethylene oxide), which is a linear polymer of unsubstituted ethylene oxide. Preferred poly (ethylene oxide)s are those available in the Polyox® family of trademarks, e.g., Polyox® 303, Polyox® Coag, Polyox® 301, Polyox® WSR N-60K, Polyox® WSR 1105 and Polyox® WSR N-80 (Union Carbide Chemicals and Plastics Company Inc. of Danbury, Conn., USA) used alone or in combination thereof.

20 In a further embodiment, the hydrophilic swellable pH independent polymer used in the polymer system of the present invention is selected from but not limited to a group comprising polysaccharide gums which are natural and modified (semi-synthetic) or synthetic or their combinations, including but not limited to xanthan gum, veegum,
25 agar, guar gum, locust bean gum, gum arabic, okra gum, bentonite, arabinogalactin, pectin, tragacanth, scleroglucan, dextran, amylose, amylopectin, dextrin, and the like or mixtures thereof. Preferably xanthan gum is used in the present invention.

In a still further embodiment, at least one additional pH dependent hydrophilic release
30 controlling polymer used in the present invention is selected from a group comprising alginic acid or other alginates such as alginic acid derivatives e.g. sodium alginate HVCR (sodium alginate high viscosity controlled release grade) and propylene glycol alginate, or crosslinked polyacrylic acids preferably those with a viscosity ranging from

22

about 4,000 to about 40,000 centipoises for a 1% aqueous solution at 25°C. Examples include but not limited to Carbopol® 971P, 974P and 934P and 71G; sodium polyacrylate grades such as Water Lock® A180, A220 and the like which are starch/acrylates/acrylamide copolymers. In a further embodiment of the present invention, the polymer system additionally comprises glyceryl behenate such as Compritol® 888.

In a still further embodiment, the compositions of the present invention additionally comprise a solubilizing agent. It is known that the challenge associated particularly with the poorly water soluble active agent(s) is to enhance intrinsic solubility, thereby improving oral bioavailability. At least one solubilizing agent(s), and more preferably a surfactant, optionally alongwith one or more other solubilizer(s) is additionally used in the present invention. Those surfactants, which are overall hydrophilic in nature, especially ethylene oxide-propylene oxide copolymer surfactants (sometimes referred to as 'poloxamers') are preferred. The class of surfactants marketed under the trademark Pluronic® and sold under the trade names Lutrol® and Monolan® are also useful. Of the class of Pluronic® surfactants, Pluronic® F68 are especially preferred. Other solubilizing agents include the polyalkylene glycol and their derivatives, for example, Gelucire® such as Gelucire® 50/13 (Gattefosse), which is a polyethylene glycol-32 glyceryl palmitostearate ester (HLB 13); glyceryl palmitostearate; polyoxyethylene alkyl ethers such as polyoxyethylene stearyl ether, polyoxyethylene oleyl ether and polyoxyethylene cetyl ether which are available under the Brij® and Cetomacrogol® series trade names; polyvinylpyrrolidone (such as PVP K30, PVPK90, Kollidon® VA 64, and the like); polar solvents such as alcohol; acetone, alkylene glycol, polyalkylene glycol and the like; used either alone or in combination thereof. In a preferred embodiment, the polar solvent as described herein is preferably a polyalkylene glycol, including, e.g., polyethylene glycol (PEG) such as those having an average molecular weight ranging from about 1,000 to about 15,000, and more preferably from about 1,500 to about 12,000, e.g. PEG 3350.

30

In a preferred embodiment of the present invention, the polymer system comprises polyethylene oxide and xanthan gum as the two swellable pH independent polymers and Carbopol® 71G as a pH dependent hydrophilic release controlling polymer. In an

embodiment, the ratio of the two swellable pH independent polymers of the polymer system of the present invention is 1:20 to 20:1, preferably 1:10 to 10:1 by weight of the composition.

5 In the present invention, the lubricant used is selected from but not limited to a group comprising magnesium stearate, calcium stearate, sodium stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, hydrogenated cotton seed oil (sterotex), talc, and waxes, including but not limited to, beeswax, carnauba wax, cetyl alcohol, glyceryl stearate, glyceryl palmitate, glyceryl behenate, hydrogenated vegetable oils, stearyl alcohol and the like,
10 used alone or in combination thereof.

The pharmaceutically acceptable excipients of the present invention are selected from but not limited to a group comprising diluents, disintegrants, binders, fillers, bulking agents, anti-adherants, anti-oxidants, buffering agents, colorants, flavoring agents,
15 coating agents, plasticizers, organic solvents, stabilizers, preservatives, lubricants, glidants, chelating agents, and the like known to the art used either alone or in combination thereof.

In another embodiment, the modified release dosage form of the present invention is in
20 the controlled release form, sustained release form, timed release form, pulsatile release form, prolonged release form or delayed release form, or in a combination of immediate release form and controlled release form. In an embodiment, the modified release compositions can be formulated with the objective of either releasing the drug in a sustained or controlled manner for an extended period of time or releasing a
25 portion of the drug immediately followed by a sustained or controlled release of drug. It will be appreciated that certain excipients used in the present composition can serve more than one purpose.

In another embodiment of the present invention is provided a process for the
30 preparation of such novel compositions. In an embodiment, the process of preparation comprises of the following steps:

- i) mixing the active agent(s) and components of the polymer system,
- ii) optionally adding a lubricant(s) and/or one or more other pharmaceutically

- acceptable excipients, and
- iii) formulating the mixture into a suitable dosage form.

In another embodiment of the present invention is provided a process for the preparation of such novel composition which comprises of the following steps:

- i) mixing the active agent(s) with solubilizing agent(s) optionally with diluent(s),
- ii) melting the material of step (i) to form a liquid mass followed by cooling to obtain a semisolid mass,
- iii) adding the components of the polymer system optionally with diluent(s) to the material of step (ii) followed by mixing,
- iv) adding a lubricant to the material of step (iii) with mixing,
- v) optionally adding one or more other pharmaceutically acceptable excipients, and
- vi) formulating the mixture into a suitable dosage form.

- In an embodiment, the compositions of the present invention are preferably prepared as oral dosage forms, more preferably in the form of compressed tablets, moulded tablets, multilayer tablets such as a bilayer tablets, mini-tablets, capsules, pellets, granules and products prepared by extrusion or film cast technique, and the like. The tablets may be optionally coated with a nonfunctional coating to form a nonfunctional layer. The tablets/minitables may be optionally filed into capsules. The tablets can be prepared by either direct compression, dry compression (slugging), or by granulation. In a preferred embodiment of the present invention, the oral composition is prepared by direct compression or compaction 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 yet another embodiment, the novel controlled release pharmaceutical compositions of the present invention is intended to reduce the adverse effects or side effects of the active agent(s) by controlling the peak plasma concentration (C_{max}) such that the concentration of the active agent(s) are substantially below the toxic levels at any point of time. Also the steady state concentrations of the active agent(s) do not exhibit substantial fluctuations. The reduced incidence of side effects is thus intended to improve patient compliance with the therapy.

7

In a still further embodiment of the present invention is provided a method of using such novel modified release compositions. The method of treatment or use of the compositions of the present invention comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of the composition. The compositions of the present invention are useful for the treatment of specific diseases or disorders for which the specific active agent used in making the composition is indicated as known to the art. For example, the compositions comprising statin as the active agent are useful for lowering cholesterol levels and for the treatment of hyperlipidemia. In an embodiment, the composition of the present invention comprising tacrolimus is useful particularly for the prophylaxis of organ rejection in patients receiving allogeneic liver or kidney transplants or any other immunomodulator indicated disorder(s).

EXAMPLES

Example 1

15	S. No. Ingredient	Quantity (% w/w)
	i) Simvastatin	15.53
	ii) Lactose anhydrous	62.97
	iii) Xanthan gum	4.00
	iv) Polyethylene oxide	12.00
20	v) Crosslinked polyacrylic acids (Carbopol® 71G)	4.00
	vi) Magnesium stearate	1.50

Procedure:

- 1) Sift Simvastatin and Lactose anhydrous through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) in polygonal blender to get a uniform mixture.
- 25 3) Sift Xanthan gum through # 60 sieve and mix with the material of step (2).
- 4) Lubricate the step (3) granules with # 60 sieve passed magnesium stearate.
- 5) Compact the step (4) granules and pass the compact through # 30 sieve.
- 6) Sift Polyethylene oxide and Carbopol® 71G through # 30 sieve.
- 7) Mix step (6) granules with the step (5) granules in a polygonal blender.
- 30 8) Lubricate the step (7) granules with # 60 sieve passed Magnesium stearate.
- 9) Compress the material of step (8) into tablets using a tablet compression machine.

Example 2

S. No. Ingredient		Quantity (% w/w)
	i) Tacrolimus	1.06
	ii) PEG 32 Glyceryl stearate (Gelucire® 44/14)	5.00
5	iii) Lactose anhydrous	82.44
	iv) Locust bean gum	3.00
	v) Polyethylene oxide	4.50
	vi) Crosslinked polyacrylic acids (Carbopol -71G)	3.00
	vii) Magnesium stearate	1.00
10	Procedure:	
	1) Melt the specified quantity of PEG 32 Glyceryl stearate at about 60°C.	
	2) Sift Tacrolimus through # 60 sieve and add to the material of step (1).	
	3) Allow the Tacrolimus to dissolve in melted PEG 32 Glyceryl stearate.	
15	4) Sift partial quantity (about 60%) of Lactose anhydrous through # 40 sieve and mix with the material of step (3).	
	5) Mix the material of step (4) and cool to obtain a uniform solid free flowing blend.	
	6) Divide the blend of step (5) into two parts in 1:3 ratio and add Lactose anhydrous (about 20%) to the smaller part and compress into immediate release (IR) minitables.	
20	7) Add remaining quantity of Lactose anhydrous (about 20%) and Locust bean gum (passed through # 60 sieve) to the larger part of step (6) blend and mix.	
	8) Sift Polyethylene oxide and Carbopol-71G through # 30 sieve and mix with the step (7) granules.	
	9) Lubricate the step (8) granules with # 60 sieve passed Magnesium stearate and compress into sustained release (SR) minitables.	
25	10) Fill the minitables (one IR and three SR minitables) into hard gelatin capsule.	

Example 3

S. No. Ingredient		Quantity (% w/w)
30	i) Simvastatin	13.5
	ii) Mannitol	65.0
	iii) Amylose	5.0
	iv) Polyethylene oxide	15.0

- v) Magnesium stearate 1.5

Procedure:

- 1) Sift Simvastatin and Mannitol through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) to get a uniform mixture.
- 5 3) Sift Amylose through # 60 sieve and mix with the material of step (2).
- 4) Lubricate the step (3) granules with # 60 sieve passed magnesium stearate.
- 5) Compact the step (4) granules and pass the compact through # 30 sieve completely.
- 6) Sift Polyethylene oxide through # 30 sieve.
- 7) Mix step (6) granules with the step (5) granules in a polygonal blender.
- 10 8) Lubricate the step (7) granules with # 60 sieve passed Magnesium stearate.
- 9) Compress the step (8) granulation into tablets using a tablet compression machine.

Example 4

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
15	i) Fluvastatin Sodium	28.14
	ii) Lactose anhydrous	42.36
	iii) Polyethylene oxide	20.00
	iv) Xanthan gum	1.50
	v) Crosslinked polyacrylic acids	6.00
20	vi) Purified water	q.s.(lost in processing)
	vii) Magnesium stearate	2.00

Procedure:

- 1) Sift Fluvastatin Sodium and Lactose anhydrous through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) in polygonal blender to get a uniform mixture.
- 25 3) Sift Polyethylene oxide, Xanthan gum and Crosslinked polyacrylic acids through # 30 sieve and mix with the material of step (2).
- 4) Granulate the material of step (3) with Purified water.
- 5) Sift the material of step (4) through # 24 and dry the granules.
- 6) Sift the dried granules through #30 sieve.
- 30 7) Lubricate the material of step (6) with # 60 sieve passed Magnesium stearate.
- 8) Compress the step (7) granulation into tablets using tablet compression machine.

24

Example 5

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
	i) Pravastatin sodium	10.0
	ii) Microcrystalline cellulose	67.0
5	iii) Locust bean gum	10.0
	iv) Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) copolymer	12.0
	v) Sodium stearyl fumarate	1.0

Procedure:

- 1) Sift Pravastatin sodium and Microcrystalline cellulose through # 40 sieve.
- 10 2) Mix the material of step (1) to get a uniform mixture.
- 3) Sift Locust bean gum through # 60 sieve and mix with the material of step (2).
- 4) Sift Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) copolymer through # 30 sieve.
- 5) Mix the material of step (3) with the material of step (4).
- 6) Lubricate the step (5) material with # 60 sieve passed magnesium stearate.
- 15 7) Fill the material of step 6 into a hard gelatin capsule.

Example 6

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
	i) Lovastatin	10.0
20	ii) Maltodextrin	61.5
	iii) Sodium alginate HVCR	3.0
	iv) Amylopectin	7.0
	v) Polyethylene oxide	15.0
	vi) Poloxamer	2.0
25	vii) Purified water	q.s. (lost in processing)
	viii) Stearic acid	1.5

Procedure:

- 1) Sift Lovastatin and Maltodextrin through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) to obtain a uniform mixture.
- 30 3) Sift Sodium alginate HVCR and Amylopectin through # 60 sieve and mix them with the material of step (2).
- 4) Sift Polyethylene oxide through # 30 sieve.
- 5) Mix the material of step (3) with the material of step (4).

24

- 6) Dissolve Poloxamer in Purified water and granulate the material of step (5) with the solution thus obtained.
- 7) Dry the step (6) granules and pass the material through # 30 sieve.
- 8) Lubricate the step (7) granules with # 60 sieve passed Stearic acid.
- 5 9) Compress the step (8) granulation into tablets using tablet compression machine.

Example 7

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
	i) Atorvastatin calcium	15.0
10	ii) Lactose	43.5
	iii) Microcrystalline cellulose	15.0
	iv) Xanthan gum	5.0
	v) Polyethylene oxide	15.0
	vi) Crosslinked polyacrylic acids (Carbopol® 971P)	5.0
15	vii) Glyceryl stearate	1.5

Procedure:

- 1) Sift Atorvastatin, Lactose and Microcrystalline cellulose through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) to get a uniform mixture.
- 3) Sift Xanthan gum through # 60 sieve and mix with the material of step (2).
- 20 4) Sift Polyethylene oxide and Crosslinked polyacrylic acids through # 30 sieve.
- 5) Mix step (3) material with the step (4) material in a polygonal blender.
- 6) Lubricate the step (5) material with # 60 sieve passed Glyceryl stearate.
- 7) Compress the step (6) material into tablets using tablet compression machine.

25 **Example 8**

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
	i) Tacrolimus	1.06
	ii) Polyethylene glycol-32 glyceryl palmitostearate (Gelucire® 50/13)	5.00
30	iii) Dicalcium phosphate anhydrous	8.94
	iv) Xanthan gum	5.00
	v) Lactose anhydrous	59.00
	vi) Polyethylene oxide	15.00

- vii) Crosslinked polyacrylic acids 5.00
- viii) Magnesium stearate 1.00

Procedure:

- 1) Sift Tacrolimus through # 40 sieve and mix with Polyethylene glycol-32 glyceryl palmitostearate.
- 2) Melt the material of step (1) to form a liquid mass.
- 3) Sift Dicalcium phosphate anhydrous through # 40 sieve and mix with the material of step (2) to form a semisolid mass.
- 4) Sift Xanthan gum through # 60 sieve and mix with the material of step (3).
- 5) Sift Lactose anhydrous through # 60 sieve and mix with the material of step (4).
- 6) Sift Polyethylene oxide and Crosslinked polyacrylic acids through # 30 sieve and mix with the material of step (5).
- 7) Lubricate the material of step (6) with # 60 passed Magnesium stearate.
- 8) Compress the granulation of step (7) to obtain the tablets.

Example 9

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
i)	Rosuvastatin	10.0
ii)	Glyceryl behenate (Compritol® 888)	15.0
iii)	Xanthan gum	5.0
iv)	Lactose anhydrous	49.0
v)	Polyethylene oxide	15.0
vi)	Crosslinked polyacrylic acids	5.0
vii)	Magnesium stearate	1.0

Procedure:

- 1) Sift Rosuvastatin through # 40 sieve and mix with Glyceryl behenate.
- 2) Melt the material of step (1) to form a liquid mass.
- 3) Cool the material of step (3) to form a semisolid mass.
- 4) Sift Xanthan gum through # 60 sieve and mix with the material of step (3).
- 5) Sift Lactose anhydrous through # 60 sieve and mix with the material of step (4).
- 6) Sift Polyethylene oxide and Crosslinked polyacrylic acids through # 30 sieve and mix with the material of step (5).
- 7) Lubricate the material of step (6) with # 60 passed Magnesium stearate.

23

8) Fill the granulation of step (7) into hard gelatin capsule.

Example 10

	S. No. Ingredient	Quantity (% w/w)
5	i) Levetiracetam	62.8
	ii) Microcrystalline cellulose	6.2
	iii) Xanthan gum	5.0
	iv) Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC® K100M)	5.0
	v) Polyethylene oxide	15.0
10	vi) Crosslinked polyacrylic acids (Carbopol® 971P)	5.0
	vii) Magnesium stearate	1.0

Procedure:

- 1) Sift Levetiracetam, Microcrystalline cellulose, Xanthan gum and Crosslinked polyacrylic acids through # 40 sieve.
- 15 2) Mix the material of step (1) to get a uniform blend.
- 3) Compact the step (2) blend and pass the compact through # 22 sieve.
- 4) Sift Polyethylene oxide through # 30 sieve and mix with the material of step (3).
- 5) Sift Hydroxypropyl methylcellulose through # 60 sieve and mix with the material of step (4).
- 20 6) Lubricate the step (5) granules with # 60 sieve passed Magnesium stearate.
- 7) Compress the step (6) granulation into tablets using tablet compression machine.

Example 11

	S. No. Ingredient	Quantity (% w/w)
25	i) Famciclovir	68.63
	ii) Lactose	10.37
	iii) Xanthan gum	5.00
	iv) Polyethylene oxide (PEO® 301)	10.00
	v) Crosslinked polyacrylic acids	5.00
30	vi) Glyceryl behenate	1.00

Procedure:

- 1) Sift Famciclovir, Lactose and Crosslinked polyacrylic acids through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) to get a uniform mixture.

20

- 3) Compact the step (2) granules.
- 4) Pass the compact through # 20 sieve completely.
- 5) Sift Polyethylene oxide through # 30 sieve and mix with the material of step (4).
- 6) Sift Xanthan gum through # 60 sieve and mix with step (5) granules.
- 5 7) Lubricate the step (6) granules with # 60 sieve passed Glyceryl behenate.
- 8) Compress the step (7) granulation into tablets using tablet compression machine.

Example 12

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
10	i) Quetiapine Fumarate	38.44
	ii) Lactose monohydrate	40.06
	iii) Xanthan gum	3.00
	iv) Polyethylene oxide	8.00
	v) Crosslinked polyacrylic acids (Carbopol® 71G)	3.00
15	vi) Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC® E5)	6.00
	vii) Sodium stearyl fumarate	1.50

Procedure:

- 1) Sift Quetiapine Fumarate and Lactose monohydrate through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) to get a uniform mixture.
- 20 3) Sift Xanthan gum through # 60 sieve and mix with the material of step (2).
- 4) Sift Crosslinked polyacrylic acids through # 30 sieve and mix with the material of step (3).
- 5) Lubricate the step (4) granules with # 60 sieve passed Sodium stearyl fumarate.
- 6) Compact the step (5) granules.
- 25 7) Pass the compact through # 20 sieve completely.
- 8) Sift Polyethylene oxide through # 30 sieve and mix with the material of step (7).
- 9) Sift Hydroxypropyl methylcellulose through # 40 sieve and mix with step (8) granules.
- 10) Lubricate the step (9) granules with # 60 sieve passed Sodium stearyl fumarate.
- 30 11) Compress the step (10) granulation into tablets using tablet compression machine.

31

Example 13

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
	i) Tolterodine tartrate	1.35
	ii) Glyceryl Palmitostearate (Precirol® ATO5)	15.00
5	iii) Dicalcium Phosphate Anhydrous	8.65
	iv) Polyethylene oxide	12.00
	v) Crosslinked polyacrylic acids	4.00
	vi) Xanthan gum	2.00
	vii) Silicified microcrystalline cellulose	56.00
10	viii) Sodium stearyl fumarate	1.00

Procedure:

- 1) Melt Glyceryl Palmitostearate at a temperature of about 55-60°C.
- 2) Sift Tolterodine tartrate through # 40 sieve and add to the material of step (1) and mix to form uniform dispersion.
- 15 3) Sift Dicalcium phosphate anhydrous through # 40 sieve and mix with the material of step (2) to get dry granules.
- 4) Sift Silicified microcrystalline cellulose through # 40 sieve and mix with the material of step (3).
- 5) Pass the step (4) material through # 40 sieve.
- 20 6) Sift Xanthan gum through # 40 sieve and mix with the material of step (5).
- 7) Sift Polyethylene oxide through # 30 sieve and mix with the material of step (6).
- 8) Sift Crosslinked polyacrylic acids through # 30 sieve and mix with the material of step (7).
- 9) Sift Sodium stearyl fumarate through # 40 and mix with material of step (8).
- 25 10) Compress the step (9) granules to form a minitablets.
- 11) Fill the minitablets in suitable size hard gelatin capsule.

Example 14

A) Composition for Immediate Release (IR) layer:

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
30	i) Oxcarbazepine	60.25
	ii) Anhydrous lactose	16.75
	iii) Hydroxyethyl cellulose	2.00

72

iv)	Crospovidone	5.00
v)	Microcrystalline cellulose	15.00
vi)	Magnesium stearate	1.00

Procedure:

- 5 1) Sift Oxcarbazepine and Lactose anhydrous through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) in polygonal blender for 10 min.
- 3) Sift Hydroxyethyl cellulose through # 40 sieve and mix with the material of step (2).
- 4) Sift half the quantity of Magnesium stearate through # 60 sieve and mix with the material of step (3).
- 10 5) Compact the material of step (4) in a roller compactor.
- 6) Pass the compact through # 20 sieve completely.
- 7) Sift Crospovidone through # 40 sieve and mix with material of step (6).
- 8) Sift Microcrystalline cellulose through # 40 sieve and mix with step (7) granules.
- 9) Sift remaining quantity of Magnesium stearate through # 60 sieve and mix with
- 15 the material of step (8).

B) Composition for Sustained Release (SR) layer:

S. No.	Ingredient	Quantity (% w/w)
	i) Oxcarbazepine	70.29
	ii) Anhydrous lactose	12.71
20	iii) Xanthan Gum	4.00
	iv) Polyethylene oxide	8.00
	v) Crosslinked polyacrylic acids (Carbopol® 71G)	4.00
	vi) Magnesium stearate	1.00

Procedure:

- 25 1) Sift Oxcarbazepine and Lactose anhydrous through # 40 sieve.
- 2) Mix the material of step (1) in polygonal blender.
- 3) Sift Xanthan gum through # 60 sieve and mix with the material of step (2).
- 4) Sift half the quantity of Magnesium stearate through # 60 sieve and mix with the material of step (3).
- 30 5) Compact the step (4) blend in a roller compactor.
- 6) Pass the compact through # 20 sieve completely.
- 7) Sift Crosslinked polyacrylic acids through # 30 sieve and mix with the material of step (6).

33

- 8) Sift Polyethylene oxide through # 30 sieve and mix with the material of step (7).
- 9) Lubricate the step (8) granules with remaining quantity of # 60 sieve passed Magnesium stearate.

C) Preparation of bilayer tablet:

- 5 Bilayer tablets was manufactured on a Rotary Multi-layer Tablet Press by filling the die step-wise with the contents of two layers (Step-9 granules of A and B) with subsequent compression into tablets. After the die is filled with the content of one layer, the tableting punches compress the powder bed slightly before the die is additionally filled with the content of the succeeding layer and final
- 10 compression leading to bilayer tablet.

34

We Claim:

1. A novel modified release pharmaceutical composition comprising at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs, solvates, hydrates, or derivatives thereof; a polymer system in an amount less than about 80% w/w of the composition comprising at least two swellable pH independent polymers wherein at least one is hydrophilic; optionally other pharmaceutically acceptable excipients; wherein the composition provides therapeutic concentrations of active agent(s) for extended periods of time.
2. The composition as claimed in claim 1, wherein the polymer system comprises at least two swellable pH independent polymers in a ratio of 1:20 to 20:1.
3. The composition as claimed in claim 1, wherein the active agent is selected from a group comprising HMG CoA reductase inhibitors, immunomodulators, oxcarbazepine, levetiracetam, quetiapine, tolterodine, famciclovir, and the like, or its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives.
4. The composition as claimed in claim 3, wherein the active agent is an HMG CoA reductase inhibitor.
5. The composition as claimed in claim 4, wherein the HMG CoA reductase inhibitor is a statin selected from a group comprising simvastatin, atorvastatin, pravastatin, lovastatin, cerivastatin, rosuvastatin, and fluvastatin, or its pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives thereof.
6. The composition as claimed in claim 3, wherein the active agent is an immunomodulator.
7. The composition as claimed in claim 6, wherein the immunomodulator is tacrolimus or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives thereof.
8. The composition as claimed in claim 3, wherein the active agent is quetiapine or pharmaceutically acceptable salts, hydrates, polymorphs, esters, and derivatives thereof.

9. The composition as claimed in claim 1, wherein the diluent is selected from a group comprising lactose, cellulose, microcrystalline cellulose, mannitol, dicalcium phosphate, pregelatinized starch, used either alone or in combination thereof.
- 5 10. The composition as claimed in claim 1, wherein the at least two swellable pH independent polymer of the polymer system is selected from a group comprising polyalkylene oxide and a hydrophilic polymer.
11. The composition as claimed in claim 10, wherein the hydrophilic polymer is selected from the group comprising polysaccharide gums both natural and
10 modified, alginic acid, alginic acid derivatives, arabinogalactin, pectin, tragacanth, scleroglucan, dextran, amylose, amylopectin, dextrin, or mixtures thereof.
12. The composition as claimed in claim 11, wherein the polysaccharide gum is selected from a group comprising xanthan gum, veegum, agar, guar gum, locust
15 bean gum, gum arabic, okra gum, and the like or mixtures thereof.
13. The composition as claimed in claim 11, wherein the polymer system comprises polyalkylene oxide and a polysaccharide gum.
14. The composition as claimed in claims 1 to 13, wherein the polymer system comprises an additional pH dependent hydrophilic release controlling polymer.
- 20 15. The composition as claimed in claim 14, wherein the pH dependent hydrophilic release controlling polymer is selected from a group comprising crosslinked polyacrylic acids or polyacrylates, and alginic acid or their derivatives.
16. The composition as claimed in claims 1 to 15, wherein the composition additionally comprises a solubilizing agent.
- 25 17. The composition as claimed in claim 16, wherein the solubilizing agent is selected from a group comprising ethylene oxide-propylene oxide copolymer surfactants, polyalkylene glycol and their derivatives, polyoxyethylene alkyl ethers, polyvinylpyrrolidone, and polar solvents, used either alone or in combination thereof.

30

34

18. The composition as claimed in claims 1 to 17, wherein the composition additionally comprises a lubricant in an amount less than about 8% w/w of the composition.
- 5 19. The composition as claimed in claim 18, wherein the lubricant is selected from a group comprising magnesium stearate, calcium stearate, sodium stearate, stearic acid, sodium stearyl fumarate, hydrogenated cotton seed oil, talc, and waxes used alone or in combination thereof.
- 10 20. The composition as claimed in claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable excipients are selected from a group comprising diluents, disintegrants, binders, fillers, bulking agents, anti-adherents, anti-oxidants, buffering agents, colorants, flavoring agents, coating agents, plasticizers, organic solvents, stabilizers, preservatives, lubricants, glidants, and chelating agents used either alone or in combination thereof.
- 15 21. A process of preparation of the composition as claimed in claim 1, which comprises of the following steps:
- i) mixing the active agent(s) and components of the polymer system,
 - ii) optionally adding a lubricant(s) and/or one or more other pharmaceutically acceptable excipients, and
 - iii) formulating the mixture into a suitable dosage form.
- 20 22. A process for the preparation of the composition as claimed in claim 1, which comprises of the following steps:
- i) mixing the active agent(s) with solubilizing agent(s) optionally with diluent(s),
 - ii) melting the material of step (i) to form a liquid mass followed by cooling to obtain a semisolid mass,

25 iii) adding the components of the polymer system optionally with diluent(s) to the material of step (ii) followed by mixing,

 - iv) adding a lubricant to the material of step (iii) with mixing,
 - v) optionally adding one or more other pharmaceutically acceptable excipients, and

30 vi) formulating the mixture into a suitable dosage form.

77

23. A method of using a composition as claimed in claim 1, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of the composition.
24. The pharmaceutical composition substantially as herein described and
5 illustrated by the examples.
25. The process for the preparation of a pharmaceutical composition substantially as herein described and illustrated by the examples.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de Publicación
Internacional

WO 2007/000778 A2

(51) Clasificación Internacional de Patente: A61K 9/20 (2006.01),
A61K 31/366 (2006.01), A61K 9/16 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/IN2006/000224

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

(25) Idioma de la Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
1681/DEL/2005 Junio 29, 2005 29.06.2005 IN

(71) Solicitante (Para todos los estados designados salvo USA):
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
(75) Inventores/Solicitantes
(Únicamente para USA) : 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 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).

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

(81) Estados Designados (salvo si se indica en contrario,
para todas las protecciones nacionales disponibles):
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.

(84) Estados Designados (salvo si se indica en contrario,
para todas las protecciones regionales
disponibles): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasia (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); Europea (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).

Publicada:

- sin informe de búsqueda internacional
y para ser publicada nuevamente cuando
se reciba el informe.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al principio de cada
ejemplar regular de la Gaceta de PCT

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA Y SUS PROCESOS

(57) Extracto: Se dispone una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o
unos agentes activos; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición
comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes, donde por lo menos uno es hidrófilo; opcionalmente
otros excipientes farmacéuticamente aceptables. También se dispone el proceso para la preparación de las citadas composiciones
y los métodos para utilizarlas. Las composiciones se formulan en unas formulaciones adecuadas que proporcionan unas
concentraciones terapéuticas del agente durante unos periodos de tiempo prolongados.

WO 2007/000778 A2

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN MODIFICADA Y SUS PROCESOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes donde por lo menos uno es hidrófilo; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de un(os) agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados. La presente invención también describe un proceso para la preparación de las citadas composiciones y un método para utilizar las citadas composiciones. La composición de liberación controlada es útil para proporcionar unos niveles terapéuticamente efectivos de los citados agentes activos durante unos periodos de tiempo prolongados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se pueden mantener los niveles de los fármacos por encima del nivel más bajo de la concentración terapéutica en plasma durante unos periodos de tiempo más prolongados mediante la administración de unas dosis más altas de la presentación formuladas de manera convencional, pero este enfoque puede producir unos efectos tóxicos debido a la alta concentración en plasma del fármaco. Alternativamente, otro enfoque considera administrar un fármaco a determinados intervalos de tiempo, que resulta en la oscilación de los niveles del fármaco, el efecto denominado de picos y valles. Por lo general este enfoque se asocia con diversos problemas potenciales, con un pico grande (efecto tóxico) y un valle (efecto de nivel no activo del fármaco) y a una omisión de cumplimiento por parte del paciente ocasionando la ineficiencia de



la terapia o el fracaso. Para superar estas dificultades, se pueden formular unas composiciones de liberación modificada con el fin de liberar el fármaco de manera sostenida o controlada durante un periodo de tiempo más largo.

Se conoce de un grupo de fármacos conjuntamente conocidos como estatinas que reducen los niveles de colesterol LDL en suero. Se ha visto que unos niveles altos de colesterol LDL son un factor de riesgo importante en el desarrollo de la arteriosclerosis y la cardiopatía isquémica. Se ha encontrado que las estatinas reducen los niveles de colesterol LDL en suero en forma dependiente de la dosis. Adicionalmente, estos fármacos reducen los niveles de triglicéridos en suero, que son otro factor de riesgo en las cardiopatías. Las estatinas reducen los niveles de colesterol LDL en suero mediante la inhibición competitiva de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, una enzima que participa en la biosíntesis del colesterol. Al fijarse firmemente al sitio activo de la enzima, las estatinas bloquean la reducción de la HMG CoA, un paso necesario para la biosíntesis del colesterol. Esta inhibición de la biosíntesis del colesterol por medio de una estatina resulta en una reducción de la producción y la secreción del colesterol LDL. Además, la regulación por aumento de los receptores LDL, especialmente en el hígado, produce la extracción de LDLs del suero. Por lo tanto, al reducir la producción de colesterol LDL y al lograr extraer el colesterol LDL del suero, las estatinas reducen efectivamente los niveles totales de colesterol LDL en suero.

La Atorvastatina y la Simvastatina son agentes reductores de colesterol. La Atorvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A en mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol. La Simvastatina es un pro-fármaco derivado de la lovastatina. Después de la absorción, experimenta una hidrólisis enzimática rápida del anillo de lactona para formar el metabolito principal, β -hidroxiácido de Simvastatina. Este metabolito actúa como un potente inhibidor reversible y

competitivo de la HMG CoA reductasa que cataliza la conversión de hidroximetil glutarato en mevalonato. Esta conversión es un paso inicial y limitante en la biosíntesis del colesterol. La Simvastatina inhibe la producción de colesterol por el hígado y reduce el colesterol total en sangre al igual que los niveles de colesterol LDL en sangre. El tacrolimus es un macrólido inmunosupresor producido por *Streptomyces tsukubaensis* que inhibe la activación de los linfocitos T, aunque no se conoce el mecanismo exacto de acción. La quetiapina es un agente psicotrópico que pertenece a la clase química de los derivados de la dibenzotiazepina. Es un antagonista en múltiples receptores de neurotransmisión en el cerebro: serotonina 5HT_{1A} y 5HT₂, dopamina D₁ y D₂, histamina H₁ y receptores adrenérgicos α_1 y α_2 . La oxcarbazepina es un fármaco antiepiléptico, que ejerce una actividad farmacológica principalmente a través del 10-monohidroxi metabolito (MHD) de oxcarbazepina. Levetiracetam es un fármaco antiepiléptico indicado como terapia complementaria en el tratamiento para el desencadenamiento de crisis parciales en adultos y niños de 4 años o mayores con epilepsia. Tolterodina es un antagonista competitivo del receptor muscarínico y está indicado para el tratamiento de una vejiga hiperactiva con síntomas de incontinencia por urgencia urinaria, urgencia y frecuencia. Famciclovir es un profármaco de administración oral del agente antiviral penciclovir. Experimenta una rápida biotransformación al compuesto antiviral activo penciclovir, que tiene una actividad inhibidora contra el virus del herpes simplex tipos 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) y del virus varicella zoster (VZV).

En el pasado se ha tratado en varias oportunidades de desarrollar unas formulaciones de liberación modificada/controlada comprendiendo diversos fármacos. Las citadas composiciones de liberación modificada/controlada permiten un mejor cumplimiento del paciente cuando se comparan con las composiciones convencionales puesto que por lo general se deben administrar una vez al día, cuando se comparan con la formulación que se debe administrar cada 12 o cada 8 horas (b.i.d. o t.i.d.).

La Patente de Estados Unidos No. 4,444,784 describe un agente antihipercolesterolémico conocido como Simvastatina, que es un inhibidor efectivo de la HMG-CoA reductasa. La Simvastatina está disponible en el comercio en los Estados Unidos y en otros lugares bajo el nombre comercial de ZOCOR® de Merck & Company, Inc. La Patente de Estados Unidos No. 5,916,595 describe una formulación de liberación controlada que comprende el núcleo comprimido de un comprimido que contiene un alquil éster de un compuesto de naftaleno sustituido por hidroxilo, un polímero hinchable en agua farmacéuticamente aceptable y un agente osmótico; y una capa de cubierta externa que recubre por completo el núcleo osmótico y comprende un agente de recubrimiento sensible al pH, un agente de canalización y un polímero celulósico insoluble en agua empleado a una proporción de peso de 0.1:1 a 0.75:1 y a un peso de recubierta combinada de 0.5-5% por peso.

La Patente de Estados Unidos No. 5,007,790, la Patente de Estados Unidos No. 5,582,837 y la Patente de Estados Unidos No. 5,972,389 describen formulaciones de liberación sostenida para la administración oral, diseñadas para la administración de un agente activo al estómago y al tracto gastrointestinal durante un periodo de tiempo prolongado. Las formulaciones descritas en las patentes citadas arriba están compuestas por partículas de un polímero hidrófilo hinchable por agua y el fármaco se encuentra disperso en las mismas. Las partículas poliméricas en las cuales se encuentra disperso el fármaco absorben agua haciendo que las partículas se hinchen, lo cual a su vez estimula su retención en el estómago y también permite que el fármaco contenido en las partículas se disuelva y luego se propague hacia el exterior de las partículas. Las partículas poliméricas también liberan el fármaco debido a la erosión o degradación física.

Las publicaciones de PCT Nos. W003035041 y W003035029 esencialmente divulgan una formulación oral de liberación controlada para la administración continua y sostenida de un agente farmacológicamente activo, donde la composición comprende una matriz de un polímero biocompatible, hidrófilo y

erosionable al cual se le incorpora un agente activo, donde el polímero es uno que se hincha en presencia de agua y además gradualmente se erosiona sobre un periodo de tiempo y donde el esponjamiento y la erosión comienzan tan pronto se realiza el contacto con el fluido gástrico.

La publicación de PCT identificada con el No. W0200421972 describe una formulación que comprende un núcleo comprendiendo por lo menos una estatina poco soluble en agua y por lo menos un agente de superficie activa; y una recubierta polimérica controlada por una membrana que comprende menos de 50% por peso de por lo menos un polímero soluble en agua o permeable al agua y más de 50% por peso de por lo menos un polímero insoluble en agua o impermeable al agua y unos métodos de uso de las citadas composiciones para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de una o varias enfermedades cardiovasculares.

Otra publicación de PCT identificada con el No. W02004002445 dispone un novedoso sistema de administración gastrorretentiva para una liberación controlada de un agente activo en el estómago o en la porción superior del tracto gastrointestinal en forma de una formulación de dos capas, en la cual una capa (la Capa A) es la encargada de mantener la formulación en el estómago o en la porción superior del tracto gastrointestinal (control espacial) por un periodo prolongado y está compuesta por unos excipientes farmacéuticos con una densidad de bajo volumen como los derivados celulósicos, bien sea naturales, semisintéticos o sintéticos, etilcelulosa en particular óxido de polietileno, ácidos grasos, aceites hidrogenados, ceras, laca y similares, ya sea solos o en combinación y junto con otros excipientes farmacéuticos opcionales. La segunda capa (la Capa B) es la encargada de la administración prolongada o controlada del fármaco (control temporal) y comprende unas matrices de polímeros de liberación controlada como derivados sintéticos o semisintéticos de celulosa como hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa y similares y/o polímeros o gomas naturales como

goma xantano, gelatina, derivados de ácido acrílico, acetato de polivinilo y similares junto con otros excipientes farmacéuticos opcionales.

En el pasado se han realizado varios esfuerzos para administrar agentes activos que permanecen en el estómago durante unos periodos de tiempo prolongados. Sin embargo aún existe la necesidad de desarrollar unas composiciones de formulaciones de liberación modificada que pueden ofrecer una administración sostenida de un agente activo que sean más fáciles de manufacturar y que impliquen un costo de formulación bajo. La presente invención dispone las citadas composiciones novedosas de liberación modificada.

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes donde por lo menos uno es hidrófilo; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes a una relación de 1:20 a 20:1 donde por lo menos uno es



hidrófilo; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; por lo menos un o unos diluyente(s) en una cantidad mayor a 5% en peso/peso de la composición; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes a una relación de 1:20 a 20:1 donde por lo menos uno es hidrófilo; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes a una relación de 1:20 a 20:1 donde por lo menos uno es hidrófilo y adicionalmente, por lo menos un polímero hidrófilo de control de liberación pH-dependiente; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; por lo menos un o unos diluyente(s) en una cantidad mayor a 5% en peso/peso de la composición; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes a una relación de 1:20 a 20:1 donde por lo menos uno es hidrófilo; por lo menos uno o unos lubricante(s) en una cantidad menor de 6% en peso/peso de la composición; y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.

Igualmente es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos seleccionados entre el grupo conformado por un inhibidor de la HMG CoA reductasa como las estatinas y similares, o sus sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables.

Igualmente es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos seleccionados entre el grupo conformado por tacrolimus, oxcarbazepina, levetiracetam, quetiapina, tolterodina, famciclovir y similares, o sus sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables.

Igualmente es un objetivo de la presente invención proporcionar una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos un inhibidor de la HMG CoA reductasa, preferiblemente una estatina,

4K
más preferiblemente atorvastatina o simvastatina, o sus sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos como uno o unos agente(s) activo(s); un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes, preferiblemente a una relación de 1:20 a 20:1 donde por lo menos uno es hidrófilo; y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de la citada composición novedosa, que comprende los siguientes pasos:

- i) mezclar el (los) agente(s) activo(s) y los componentes del sistema de polímeros,
- ii) opcionalmente adicionar uno, otro u otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii) formular la mezcla en una formulación apropiada.

Es aún otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para utilizar la citada composición que comprende administrar a un paciente que requiera de los mismos, una cantidad efectiva de la composición.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención dispone una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes, donde por lo menos uno es hidrófilo; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas

de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados. En una incorporación, preferiblemente los dos polímeros hinchables pH-independientes se encuentran presentes a una relación de 1:20 a 20:1. En otra incorporación, el sistema de polímeros preferiblemente se encuentra presente en una cantidad menor de alrededor de 70% en peso/peso de la composición.

En una incorporación, las composiciones adicionalmente comprenden por lo menos uno o unos diluyente(s) en una cantidad mayor de alrededor de 2.5% en peso/peso de la composición y/o por lo menos uno o unos lubricante(s) en una cantidad menor de alrededor de 8% en peso/peso de la composición.

En una incorporación, la presente invención dispone una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agentes activos o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente activos; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes donde por lo menos uno es hidrófilo y adicionalmente, por lo menos un polímero hidrófilo de control de liberación pH-dependiente; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.

El agente activo de la presente invención se puede seleccionar entre pero no se limita a un grupo que comprende agentes activos como anti-hipertensivos; inmunosupresores; antiinflamatorios; diuréticos; antiepilépticos; antimicóticos; fármacos que reducen el colesterol; hormonales; hipoglicémicos; fármacos antivirales; decongestionantes nasales; antimicrobianos; anti artríticos; analgésicos; fármacos neoplásicos; anti-parasitarios; proteínas; peptidas; estimulantes del SNC; depresores del SNC; inhibidores de 5BT; inhibidor de la HMG CoA reductasas; antiesquizofrénicos; fármacos contra el Alzheimer; antipsoriásicos; esteroides;

oligonucleótidos; fármacos antiulcerosos; inhibidores de la bomba de protones; antiasmáticos; inmunomoduladores; trombolíticos y vitaminas, o sus sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables; o mezclas de los mismos. En una incorporación, el (los) agente(s) activo(s) de la presente invención se selecciona(n) entre pero no se limita(n) a un grupo que incluye tacrolimus, oxcarbazepina, levetiracetam, quetiapina, tolterodina, famciclovir y similares, o sus sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables.

En una incorporación preferida, el (los) agente(s) activo(s) de la presente invención es/son un inhibidor de la HMG CoA reductasa, preferiblemente una estatina, o sus sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. La estatina se selecciona entre, pero no se limita a, un grupo que incluye simvastatina, atorvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina y fluvastatina, o sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, empleados bien sea solos o combinados. En otra incorporación preferida, el agente activo de la presente invención es un inmunomodulador como tacrolimus o sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La composición se formula en una formulación apropiada y dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados. Las composiciones novedosas de la presente invención liberan el agente activo durante un periodo de alrededor de 10-24 horas, preferiblemente de alrededor de 15-24 horas. En una incorporación, la citada composición dispone un tiempo de latencia inicial para la liberación de el (los) agente(s) activo(s) de la formulación, bien sea en el estudio de disolución in vitro, o in vivo en el momento de la administración al cuerpo, o dispone un tiempo de latencia para la absorción de el (los) agente(s) activo(s) in vivo. En una incorporación, la citada composición dispone un tiempo de latencia inicial a partir del cual únicamente se libera alrededor de 5-15% de el (los) agente(s)



activo(s) o menos, seguido por una liberación sostenida de el (los) agente(s) activo(s), particularmente en el caso de agentes activos poco solubles. La liberación está controlada por la erosión de manera que el agente activo se lixivia en el medio circundante, siempre que la mezcla de polímero que contiene el (los) agente(s) activo(s) se erosione de la formulación de manera controlada. El sistema de polímeros utilizado en la presente invención es único y actúa para producir el perfil de liberación deseado del agente activo. En una incorporación, la composición es una preparación de liberación modificada que cuenta con más de dos polímeros diferentes que controlan la proporción y que actúan de manera sinérgica, o donde un polímero potencia la actividad del otro cuando se incorporan juntos; requiriendo por lo tanto una menor cantidad de polímero si se compara con la incorporación de uno solo o sin uno de los polímeros. Igualmente el tiempo de latencia en el perfil de liberación del agente activo se puede obtener con el sistema de polímeros de la presente invención sin necesidad de un recubrimiento funcional o cualquier otro mecanismo como la presión osmótica, etc. Además, la técnica de compresión directa o la técnica de compactación de la granulación empleada preferiblemente para formular las composiciones de la presente invención son simples y por lo tanto sus costos de procesamiento son bajos. En una incorporación, las composiciones de la presente invención son preferiblemente útiles para agentes activos donde se prefiere que el sitio de absorción sea el estómago y/o la porción superior del tracto gastrointestinal. En otra incorporación, las composiciones de la presente invención se formulan como formulaciones gastrorretentivas, donde la citada formulación se retiene durante un periodo prolongado en el tracto gastrointestinal permitiendo por lo tanto una liberación controlada o sostenida de el (los) agente(s) activo(s).

En una incorporación de la presente invención, donde se utiliza una estatina como agente activo, las composiciones preferiblemente liberan el agente activo después de un tiempo de latencia de por lo menos alrededor de 0.5 horas, preferiblemente después de un tiempo de latencia de alrededor de 1 hora, más preferiblemente después de un tiempo de latencia de 2-3 horas. En otra incorporación, las citadas composiciones que incluyen la estatina como

agente activo se administran preferiblemente a la hora de acostarse, y más preferiblemente una vez al día. Se cree que el cuerpo humano sintetiza grandes cantidades de colesterol durante las horas de sueño, y por lo tanto es deseable proporcionar unos niveles terapéuticos de los inhibidores de la HMG CoA reductasa durante este tiempo. En consecuencia, en una incorporación, las composiciones de la presente invención que incluyen la estatina como el agente activo están diseñados de manera que durante el tiempo de latencia inicial, es decir durante el día, se libera una cantidad menor del agente activo y posteriormente se libera una cantidad sostenida del fármaco durante las horas de sueño para poder proporcionar el efecto terapéutico mejorado y deseable del agente activo. En otra incorporación, las composiciones de la presente invención que incluyen la estatina como agente activo, son particularmente efectivas en la biosíntesis del colesterol en el hígado mediante la inhibición de la HMG CoA reductasa puesto que se formulan de manera que se administra la cantidad máxima del agente activo a los tejidos del hígado y una cantidad mínima a los tejidos periféricos con el fin de minimizar cualquier efecto adverso asociado con la presencia de una mayor cantidad del agente activo en estos últimos.

En una incorporación de la presente invención, el diluyente se selecciona entre, pero no se limita a, un grupo que incluye lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, manitol, fosfato dicálcico, almidón pregelatinizado y similares, empleados bien sea solos o combinados. Preferiblemente el (los) diluyente(s) está(n) presente(s) en una cantidad mayor de alrededor de 2.5% en peso/peso de la composición, más preferiblemente en una cantidad mayor de alrededor de 20% en peso/peso de la composición, aún más preferiblemente en una cantidad mayor de alrededor de 70% en peso/peso de la composición. En otra incorporación, el (los) diluyente(s) utilizado(s) en las composiciones de la presente invención también puede(n) funcionar operacionalmente como agentes que forman canales, preferiblemente cuando se utilizan en concentraciones menores, como en una cantidad menor de alrededor de 50% en peso/peso de la composición.

La composición de la presente invención comprende un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes donde por lo menos uno es hidrófilo. Opcionalmente el sistema de polímeros comprende adicionalmente por lo menos un polímero hidrófilo de control de liberación pH-dependiente.

Unos polímeros apropiados para ser utilizados en las composiciones de la presente invención pueden ser lineales, ramificados, dendriméricos, o en estrella, e incluyen polímeros hidrófilos sintéticos al igual que polímeros hidrófilos semi-sintéticos y naturales. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros, si son copolímeros, pueden ser copolímeros aleatorios, copolímeros en bloque o copolímeros injertados. Los polímeros hidrófilos sintéticos útiles en la presente incluyen, pero no se limitan a, óxidos de polialquilenos, particularmente copolímeros de poli (óxido de etileno) y de poli (óxido de etileno)-poli (óxido de propileno); polímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros y ésteres de los mismos, preferiblemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, metilacrilato, etilacrilato, metil metacrilato, etil metacrilato y copolímeros de los mismos; gomas polisacáridas y similares utilizados solos o mezclados.

En otra incorporación de la presente invención, el polímero hinchable pH independiente del sistema de polímeros es particularmente un óxido de polialquileno preferiblemente poli (óxido de etileno), que es un polímero lineal de óxido de etileno sin sustituir. Los poli (óxidos de etileno) preferidos son aquellos disponibles en la familia de marcas registradas Poliox®, por ejemplo, Poliox® 303, Poliox® Coag, Poliox® 301, Poliox® WSR N-60K, Poliox® WSR 1105 y Poliox® WSR N-80 (Union Carbide Chemicals y Plastics Company Inc. de Danbury, Conn., USA) empleados solos o combinados.

En otra incorporación, el polímero hidrófilo hinchable pH independiente empleado en el sistema de polímeros de la presente invención se selecciona entre, pero no se limita a, un grupo que incluye gomas polisacáridas que son naturales y modificadas (semi-sintéticas) o sintéticas o sus combinaciones, incluyendo pero no limitado a goma xantano, veegum, agar, goma guar, goma de Algarrobo, goma arábica, goma de okra, bentonita, arabinoglactana, pectina, tragacanto, escleroglucano, dextrano, amilosa, amilopectina, dextrina y similares o mezclas de los mismos. Preferiblemente se utiliza goma xantano en la presente invención.

En aún otra incorporación, por lo menos un polímero adicional hidrófilo pH dependiente de control de liberación utilizado en la presente invención se selecciona entre el grupo conformado por ácido algínico u otros alginatos como derivados del ácido algínico por ejemplo alginato de sodio HVCR (alginato de sodio de alta viscosidad y liberación controlada) y alginato de propilenglicol, o ácidos poliacrílicos enlazados en cruz, preferiblemente aquellos con una viscosidad en el rango de alrededor de 4,000 hasta alrededor de 40,000 centipoises para una solución acuosa al 1% a 25°C. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a Carbopol® 971P, 974P y 934P y 710; grados de poliacrilato sódico como Water Lock® Al 80, A220 y similares que son copolímeros de almidón/acrilatos/acrilamida. En otra incorporación de la presente invención, el sistema de polímeros adicionalmente comprende glicerilo behenato como Compritol® 888.

En aún otra incorporación, las composiciones de la presente invención adicionalmente comprenden un agente solubilizante. Es bien sabido que el reto asociado particularmente a el (los) agente(s) activo(s) de baja solubilidad es mejorar la solubilidad intrínseca, en esta forma mejorando la biodisponibilidad oral. Por lo menos un(os) agente(s) solubilizantes y más preferiblemente un tensioactivo, opcionalmente junto con uno o varios solubilizantes adicionales igualmente se utiliza(n) en la presente invención. Se prefieren estos tensioactivos, que son esencialmente de naturaleza hidrófila,



especialmente los tensioactivos de copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno (algunas veces se hace referencia a estos como "poloxámeros). La clase de tensioactivo comercializado bajo la marca registrada de Pluronic® y vendido bajo los nombres comerciales de Lutrol® y Monolan® también son útiles. Entre la clase de tensioactivos de Pluronic®, especialmente se prefiere Pluronic® F68. Otros agentes solubilizantes incluyen el polialquilenglicol y sus derivados, por ejemplo, Gelucire® como Gelucire® 50/13 (Gattefosse), que es un palmitoestearato éster de polietilenglicol-32 glicerol (HLB 13); palmitoestearato de glicerol; polioxietilentalquil éteres como estearil éter de polioxietileno, oleil-éter de polioxietileno y cetil éter de polioxietileno disponibles bajo las series de marcas registradas Brij® y Cetomacrogol®; polivinilpirrolidona (como PVP K30, PVPK90, Kollidon® VA 64 y similares); solventes polares como alcohol, acetona, alquilenglicol, polialquilenglicol y similares; empleados bien sea solos o combinados. En una incorporación preferida, el solvente polar como se describe en la presente es preferiblemente un polialquilenglicol, incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol (PEO) como aquellos que tienen un peso molecular promedio que varía entre alrededor de 1,000 hasta alrededor de 15,000, y más preferiblemente de alrededor de 1,500 hasta alrededor de 12,000, por ejemplo PEG 3350.

En una incorporación preferida de la presente invención, el sistema de polímeros comprende óxido de polietileno y goma xantano como los dos polímeros hinchables pH independientes y Carbopol® 710 como un polímero hidrófilo pH dependiente de control de liberación. En una incorporación, la relación de los dos polímeros hinchables pH independientes del sistema de polímeros de la presente invención es de 1:20 a 20:1, preferiblemente de 1:10 a 10:1 por peso de la composición.

En la presente invención, el lubricante utilizado se selecciona entre, pero no se limita a, un grupo que incluye estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, aceite de



semilla de algodón hidrogenado (sterotex), talco y ceras, incluyendo pero no limitado a, cera de abeja, cera de carnauba, alcohol cetil, estearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, gliceril behenato, aceites vegetales hidrogenados, esteraril alcohol y similares, empleados solos o combinados.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables de la presente invención se seleccionan entre, pero no se limitan a, un grupo que incluye diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, materiales de carga y relleno, agentes formadores de volumen, anti-adherentes, anti-oxidantes, agentes de solución amortiguadora, colorantes, agentes saborizantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, solventes orgánicos, estabilizantes, conservantes, lubricantes, deslizantes, agentes quelantes y similares conocidos en el arte, utilizados bien sea solos o combinados.

En otra incorporación, la formulación de liberación modificada de la presente invención corresponde a la forma de liberación controlada, a la forma de liberación sostenida, a la forma de liberación programada, a la forma de liberación pulsátil, a la forma de liberación prolongada o a la forma de liberación retardada, o a una combinación de la forma de liberación inmediata y de la forma de liberación controlada. En una incorporación, las composiciones de liberación modificada se pueden formular con el objetivo ya sea de liberar el fármaco de manera sostenida o controlada durante un periodo de tiempo más largo o de liberar una porción del fármaco seguido inmediatamente por una liberación sostenida o controlada del fármaco. Se apreciará que ciertos excipientes utilizados en la presente composición pueden servir más de un propósito.

En otra incorporación de la presente invención se dispone un proceso para la preparación de las citadas composiciones novedosas. En una incorporación, el proceso de preparación comprende los siguientes pasos:

- i) mezclar el (los) agente(s) activo(s) y los componentes del sistema de polímeros,
- ii) opcionalmente adicionar un(os) lubricante(s) y/o uno o varios otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii) formular la mezcla en una formulación apropiada.

En otra incorporación de la presente invención se dispone un proceso para la preparación de la citada composición novedosa que comprende los siguientes pasos:

- i) mezclar el (los) agente(s) activo(s) con un(os) agente(s) solubilizante(s) opcionalmente con diluyente(s),
- ii) derretir el material del paso (i) para formar una masa líquida, seguido por enfriamiento para obtener una masa semisólida,
- iii) agregar los componentes del sistema de polímeros opcionalmente con diluyente(s) al material del paso (u) seguido por agitación,
- iv) adicionar un lubricante al material del paso (iii) con agitación,
- v) opcionalmente adicionar uno o varios otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- vi) formular la mezcla en una formulación apropiada.

En una incorporación, las composiciones de la presente invención se preparan preferiblemente como formulaciones orales, más preferiblemente en forma de comprimidos comprimidos, comprimidos moldeados, comprimidos de múltiples capas como comprimidos de doble capa, mini-comprimidos, cápsulas, glóbulos, gránulos y productos preparados mediante extrusión o mediante la técnica de moldeo de película y similares. Opcionalmente los comprimidos pueden estar recubiertos con una recubierta no funcional para formar una capa que no es funcional. Opcionalmente se pueden llenar cápsulas con los comprimidos/minicomprimidos. Los comprimidos se pueden preparar mediante una compresión directa, una compresión seca (golpe fuerte)

o por granulación. En una incorporación preferida de la presente invención, se prefiere la composición oral por compresión directa o la granulación por compactación. La técnica de granulación es acuosa o no acuosa. El solvente no acuoso empleado se selecciona entre el grupo conformado por etanol, isopropil alcohol o cloruro de metileno.

En aún otra incorporación, las composiciones farmacéuticas novedosas de liberación controlada de la presente invención tienen como objetivo reducir los efectos adversos de el (los) agente(s) activo(s) controlando la concentración pico en plasma (C_{max}) de manera que la concentración de el (los) agente(s) activo(s) está sustancialmente por debajo de los niveles tóxicos en todo momento. Igualmente, la condición de la concentración constante de el (los) agente(s) activo(s) no muestra fluctuaciones sustanciales. Por lo tanto, la menor incidencia de los efectos secundarios tiene por finalidad mejorar el cumplimiento de la terapia por parte del paciente.

En aún otra incorporación de la presente invención, se proporciona un método para utilizar las citadas composiciones novedosas de liberación modificada. El método de tratamiento o uso de las composiciones de la presente invención comprende administrar una cantidad efectiva de la composición a un paciente que lo requiera. Las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de unas enfermedades o unos desórdenes específicos, para los cuales se utiliza el agente activo utilizado para manufacturar la composición que sea el indicado, según se conozca en el arte. Por ejemplo, las composiciones que incluyen la estatina como el agente activo son útiles para reducir los niveles de colesterol y para el tratamiento de la hiperlipidemia. En una incorporación, la composición de la presente invención que incluye tacrolimus es útil particularmente para la profilaxis en el rechazo de órganos en pacientes que reciben transplantes alogeneicos de hígado o riñón, o en cualquier otro desorden relativo a los inmunomoduladores.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Simvastatina	15.53
ii) Lactosa anhidra	62.97
iii) Goma xantano	4.00
iv) Óxido de polietileno	12.00
v) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz (Carbopol® 710)	4.00
vi) Estearato de magnesio	1.50

Procedimiento:

- 1) Cernir la simvastatina y la lactosa anhidra utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) en una licuadora poligonal para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Lubricar los gránulos del paso (3) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
- 5) Compactar los gránulos del paso (4) y pasar el producto compactado por un tamiz #30.
- 6) Cernir el óxido de polietileno y Carbopol® 71G con un tamiz # 30.
- 7) Mezclar los gránulos del paso (6) con los gránulos del paso (5) en una licuadora poligonal.
- 8) Lubricar los gránulos del paso (7) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
- 9) Comprimir el material del paso (8) en comprimidos utilizando una máquina de compresión de comprimidos

Ejemplo 2

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
---------------------------	----------------------------------



i)	Tacrolimus	1.06
ii)	PEO 32 Estearato de glicerol (Gelucire® 44/14)	5.00
iii)	Lactosa anhidra	82.44
iv)	Goma de Algarrobo	3.00
v)	Óxido de polietileno	4.50
vi)	Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz (Carbopol -71G)	3.00
vii)	Estearato de magnesio	1.00

Procedimiento:

- 1) Derretir la cantidad especificada de PEO 32 estearato de glicerol a alrededor de 60°C.
- 2) Cernir el Tacrolimus utilizando un tamiz #60 y agregar al material del paso (1).
- 3) Permitir que el Tacrolimus se disuelva en el PEO 32 estearato de glicerol derretido.
- 4) Cernir una cantidad parcial (alrededor de 60%) de lactosa anhidra utilizando un tamiz #40 y mezclar con el material del paso (3).
- 5) Mezclar el material del paso (4) y enfriar para obtener una mezcla uniforme sólida que fluye libremente.
- 6) Dividir la mezcla del paso (5) en dos partes a una proporción de 1:3 y agregar lactosa anhidra (alrededor de 20%) a la porción más pequeña y comprimir en minicomprimidos de liberación inmediata (IR).
- 7) Adicionar la cantidad restante de lactosa anhidra (alrededor de 20%) y la goma de Algarrobo (pasada por un tamiz #60) a la porción más grande del paso (6) licuar y mezclar.
- 8) Cernir el óxido de polietileno y el Carbopol-71G mediante un tamiz #30 y mezclar con los gránulos del paso (7).
- 9) Lubricar los gránulos del paso (8) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60 y comprimir en minicomprimidos de liberación sostenida (SR).



- 10) Dispensar los minicomprimidos (un minicomprimido de IR y tres minicomprimidos de SR) en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 3

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Simvastatina	13.5
ii) Manitol	65.0
iii) Amilosa	5.0
iv) Óxido de polietileno	15.0
v) Estearato de magnesio	1.5

Procedimiento:

- 1) Cernir la simvastatina y el manitol utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Cernir la amilosa utilizando un tamiz # 60 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Lubricar los gránulos del paso (3) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
- 5) Compactar los gránulos del paso (4) y cernir completamente el producto compactado con un tamiz #30.
- 6) Cernir el óxido de polietileno mediante un tamiz #30.
- 7) Mezclar los gránulos del paso (6) con los gránulos del paso (5) en una licuadora poligonal.
- 8) Lubricar los gránulos del paso (7) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
- 9) Comprimir la granulación del paso (8) en comprimidos utilizando una máquina de compresión de comprimidos.

Ejemplo 4

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Fluvastatina sódica	28.14
ii) Lactosa anhidra	42.36
iii) Óxido de polietileno	20.00
iv) Goma xantano	1.50
v) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz	6.00
vi) Agua purificada	c.s.(pérdida en procesamiento)
vii) Estearato de magnesio	2.00

Procedimiento:

- 1) Cernir la fluvastatina sódica y la lactosa anhidra utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) en una licuadora poligonal para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Cernir el óxido de polietileno, la goma xantano y los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Granular el material del paso (3) con agua purificada.
- 5) Cernir el material del paso (4) mediante un tamiz #24 y secar los gránulos.
- 6) Cernir los gránulos secos con un tamiz #30.
- 7) Lubricar el material del paso (6) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
- 8) Comprimir la granulación del paso (7) en comprimidos utilizando una máquina de compresión de comprimidos.

Ejemplo 5

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Pravastatina sódica	10.0

62

ii)	Celulosa microcristalina	67.0
iii)	Goma de Algarrobo	10.0
iv)	Copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)	12.0
v)	Fumarato de estearilo sódico	1.0

Procedimiento:

- 1) Cernir la pravastatina sódica y la celulosa microcristalina utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Cernir la goma de Algarrobo utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Cernir el copolímero poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) mediante un tamiz #30.
- 5) Mezclar el material del paso (3) con el material del paso (4).
- 6) Lubricar el material del paso (5) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
- 7) Dispensar el material del paso 6 en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 6

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Lovastatina	10.0
ii) Maltodextrina	61.5
iii) Alginato de sodio HVCR	3.0
iv) Amilopectina	7.0
v) Óxido de polietileno	15.0
vi) Poloxámero	2.0
vii) Agua purificada	c.s. (pérdida en procesamiento)
viii) Ácido esteárico	1.5

**Procedimiento:**

- 1) Cernir la lovastatina y la maltodextrina utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Cernir el alginato de sodio HVCR y la amilopectina utilizando un tamiz #60 y mezclarlos con el material del paso (2).
- 4) Cernir el óxido de polietileno mediante un tamiz #30.
- 5) Mezclar el material del paso (3) con el material del paso (4).
- 6) Disolver el poloxámero en agua purificada y granular el material del paso (5) con la solución obtenida en esta forma.
- 7) Secar los gránulos del paso (6) y pasar el material por un tamiz #30.
- 8) Lubricar los gránulos del paso (7) con ácido esteárico pasado por un tamiz #60.
- 9) Comprimir la granulación del paso (8) en comprimidos utilizando una máquina de compresión de comprimidos.

Ejemplo 7

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Atorvastatina cálcica	15.0
ii) Lactosa	43.5
iii) Celulosa microcristalina	15.0
iv) Goma xantano	5.0
v) Óxido de polietileno	15.0
vi) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz (Carbopol® 971P)	5.0
vii) Estearato de glicerol	1.5

Procedimiento:

- 1) Cernir la atorvastatina, la lactosa y la celulosa microcristalina utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) para obtener una mezcla uniforme.

- 3) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Cernir el óxido de polietileno y los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz mediante un tamiz #30.
- 5) Mezclar el material del paso (3) con el material del paso (4) en una licuadora poligonal.
- 6) Lubricar el material del paso (5) con estearato de glicerol pasado por un tamiz #60.
- 7) Comprimir el material del paso (6) en comprimidos utilizando una máquina de compresión de comprimidos.

Ejemplo 8

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Tacrolimus	1.06
ii) Polietilenglicol-32 palmitoestearato de glicerol (Gelucire® 50/1 3)	5.00
iii) Fosfato dicálcico anhidro	8.94
iv) Goma xantano	5.00
v) Lactosa anhidra	59.00
vi) Óxido de polietileno	15.00
vii) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz	5.00
viii) Estereato de magnesio	1.00

Procedimiento:

- 1) Cernir el tacrolimus utilizando un tamiz #40 y mezclar con polietilenglicol-32 palmitoestearato de glicerol.
- 2) Derretir el material del paso (1) para formar una masa líquida.
- 3) Cernir el fosfato dicálcico anhidro utilizando un tamiz #40 y mezclar con el material del paso (2) para formar una masa semisólida.

- 61
- 4) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (3).
 - 5) Cernir la lactosa anhidra utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (4).
 - 6) Cernir el óxido de polietileno y los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (5).
 - 7) Lubricar el material del paso (6) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
 - 8) Comprimir la granulación del paso (7) para obtener los comprimidos.

Ejemplo 9

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Rosuvastatina	10.0
ii) Gliceril behenato (Compritol® 888)	15.0
iii) Goma xantano	5.0
iv) Lactosa anhidra	49.0
v) Óxido de polietileno	15.0
vi) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz	5.0
vii) Estearato de magnesio	1.0

Procedimiento:

- 1) Cernir la rosuvastatina utilizando un tamiz #40 y mezclar con gliceril behenato.
- 2) Derretir el material del paso (1) para formar una masa líquida.
- 3) Enfriar el material del paso (3) para formar una masa semisólida.
- 4) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (3).
- 5) Cernir la lactosa anhidra en un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (4).

- 6) Cernir el óxido de polietileno y los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (5).
- 7) Lubricar el material del paso (6) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.
- 8) Dispensar la granulación del paso (7) en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 10

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Levetiracetam	62.8
ii) Celulosa microcristalina	6.2
iii) Goma xantano	5.0
iv) Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC® K100M)	5.0
v) Óxido de polietileno	15.0
vi) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz (Carbopol® 971P)	5.0
vii) Estearato de magnesio	1.0

Procedimiento:

- 1) Cernir el levetiracetam, la celulosa microcristalina, la goma xantano y los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Compactar la mezcla del paso (2) y pasar el producto compactado por un tamiz #22.
- 4) Cernir el óxido de polietileno mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (3).
- 5) Cernir el hidroxipropil metilcelulosa utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (4).
- 6) Lubricar los gránulos del paso (5) con estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.

- 7) Comprimir la granulación del paso (6) en comprimidos utilizando una máquina de compresión de comprimidos.

Ejemplo 11

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i)	Famciclovir	68.63
ii)	Lactosa	10.37
iii)	Goma xantano	5.00
iv)	Óxido de polietileno (PEO® 301)	10.00
v)	Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz	5.00
vi)	Gliceril behenato	1.00

Procedimiento:

- 1) Cernir el famciclovir, la lactosa y los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Compactar los gránulos del paso (2).
- 4) Pasar completamente el producto compactado por un tamiz # 20.
- 5) Cernir el óxido de polietileno mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (4).
- 6) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #60 y mezclar con los gránulos del paso (5).
- 7) Lubricar los gránulos del paso (6) con gliceril behenato pasado por un tamiz #60.
- 8) Comprimir la granulación del paso (7) en comprimidos utilizando una máquina de compresión de comprimidos.

Ejemplo 12

S. No.	Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
--------	-------------	---------------------------



i)	Fumarato de quetiapina	38.44
ii)	Monohidrato de lactosa	40.06
iii)	Goma xantano	3.00
iv)	Óxido de polietileno	8.00 ;
v)	Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz (Carbopol® 71(3))	3.00
vi)	Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC® E5)	6.00
vii)	Fumarato de estearilo sódico	1.50

Procedimiento:

- 1) Cernir el fumarato de quetiapina y el monohidrato de lactosa en un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) para obtener una mezcla uniforme.
- 3) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Cernir los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz en un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (3).
- 5) Lubricar los gránulos del paso (4) con fumarato de estearilo sódico pasado por un tamiz #60.
- 6) Compactar los gránulos del paso (5).
- 7) Pasar completamente el producto compactado por un tamiz #20.
- 8) Cernir el óxido de polietileno mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (7).
- 9) Cernir el hidroxipropil metilcelulosa utilizando un tamiz #40 y mezclar con los gránulos del paso (8).
- 10) Lubricar los gránulos del paso (9) con el fumarato de estearilo sódico pasado por un tamiz #60.
- 11) Comprimir la granulación del paso (10) en comprimidos empleando una máquina de compresión de comprimidos.

Ejemplo 13

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Tartrato de tolterodina	1.35
ii) Palmitoestearato de glicerol (Precirol® ATO5)	15.00
iii) Fosfato dicálcico anhidro	8.65
iv) Óxido de polietileno	12.00
v) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz	4.00
vi) Goma xantano	2.00
vii) Celulosa microcristalina silicificada	56.00
viii) Fumarato de estearilo sódico	1.00

Procedimiento:

- 1) Derretir el palmitoestearato de glicerol a una temperatura de alrededor de 55-60°C.
- 2) Cernir el tartrato de tolterodina utilizando un tamiz #40 y agregar al material del paso (1) y mezclar para formar una dispersión uniforme.
- 3) Cernir el fosfato dicálcico anhidro utilizando un tamiz #40 y mezclar con el material del paso (2) para obtener unos gránulos secos.
- 4) Cernir la celulosa microcristalina silicificada utilizando un tamiz #40 y mezclar con el material del paso (3).
- 5) Pasar el material del paso (4) por un tamiz #40.
- 6) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #40 y mezclar con el material del paso (5).
- 7) Cernir el óxido de polietileno mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (6).
- 8) Cernir los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (7).



- 9) Cernir el fumarato de estearilo sódico mediante un tamiz #40 y mezclar con material del paso (8).
- 10) Comprimir los gránulos del paso (9) para formar unos minicomprimidos.
- 11) Dispensar los minicomprimidos en una cápsula de gelatina dura del tamaño adecuado.

Ejemplo 14

A) Composición para la capa de Liberación Inmediata (IR):

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Oxcarbazepina	60.25
ii) Anhidro lactosa	16.75
iii) Hidroxietilcelulosa	2.00
iv) Crospovidona	5.00
v) Celulosa microcristalina	15.00
vi) Estearato de magnesio	1.00

Procedimiento:

- 1) Cernir la oxcarbazepina y la lactosa anhidra utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) en una licuadora poligonal durante 10 min.
- 3) Cernir la hidroxietilcelulosa utilizando un tamiz #40 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Cernir la mitad de la cantidad del estearato de magnesio utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (3).
- 5) Compactar el material del paso (4) en un compactador de rodillo.
- 6) Pasar completamente el producto compactado por un tamiz # 20.
- 7) Cernir la crospovidona en un tamiz #40 y mezclar con el material del paso (6).



- 8) Cernir la celulosa microcristalina utilizando un tamiz #40 y mezclar con los gránulos del paso (7).
- 9) Cernir la cantidad restante del estearato de magnesio utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (8).

B) Composición para la capa de Liberación Sostenida (SR):

S. No. Ingrediente	Cantidad (% en peso/peso)
i) Oxcarbazepina	70.29
ii) Anhidro lactosa	12.71
iii) Goma xantano	4.00
iv) Óxido de polietileno	8.00
v) Ácidos poliacrílicos enlazados en cruz (Carbopol® 71G)	4.00
vi) Estearato de magnesio	1.00

Procedimiento:

- 1) Cernir la oxcarbazepina y la lactosa anhidra utilizando un tamiz #40.
- 2) Mezclar el material del paso (1) en una licuadora poligonal.
- 3) Cernir la goma xantano utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (2).
- 4) Cernir la mitad de la cantidad del estearato de magnesio utilizando un tamiz #60 y mezclar con el material del paso (3).
- 5) Compactar la mezcla del paso (4) en un compactador de rodillo.
- 6) Pasar completamente el producto compactado por un tamiz # 20.
- 7) Cernir los ácidos poliacrílicos enlazados en cruz mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (6).
- 8) Cernir el óxido de polietileno mediante un tamiz #30 y mezclar con el material del paso (7).
- 9) Lubricar los gránulos del paso (8) con la cantidad restante del estearato de magnesio pasado por un tamiz #60.

**C) Preparación de un comprimido de dos capas:**

Se manufacturaron los comprimidos de dos capas en una prensa tableteadora rotatoria de múltiples capas mediante el llenado de la matriz con el contenido de las dos capas por pasos (Paso 9, gránulos de A y B) comprimiéndolas posteriormente en comprimidos. Una vez se llena la matriz con el contenido de una capa, los punzonadores tableteadores compactan levemente el lecho de polvo antes de que la matriz se llene nuevamente con el contenido de la siguiente capa y luego se procede a la compresión final para obtener el comprimido de dos capas.



Nosotros reivindicamos:

1. Una novedosa composición farmacéutica de liberación modificada comprendiendo por lo menos uno o unos agente(s) activo(s) o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables; un sistema polimérico en una cantidad menor de alrededor de 80% en peso/peso de la composición comprendiendo por lo menos dos polímeros hinchables pH independientes, donde por lo menos uno es hidrófilo; opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde la composición dispone unas concentraciones terapéuticas de agente(s) activo(s) durante unos periodos de tiempo prolongados.
2. La composición como se reivindica en la reivindicación 1, donde el sistema de polímeros comprende por lo menos dos polímeros hinchables pH-independientes a una relación de 1:20 a 20:1.
3. La composición como se reivindica en la reivindicación 1, donde el agente activo se selecciona entre un grupo que incluye inhibidores de la HMG CoA reductasa, inmunomoduladores, oxcarbazepina, levetiracetam, quetiapina, tolterodina, famciclovir y similares, o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.
4. La composición como se reivindica en la reivindicación 3, donde el agente activo es un inhibidor de la HMG CoA reductasa.
5. La composición como se reivindica en la reivindicación 4, donde el inhibidor de la HMG CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo conformado por simvastatina, atorvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina y fluvastatina, o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.
6. La composición como se reivindica en la reivindicación 3, donde el agente activo es un inmunomodulador.
7. La composición como se reivindica en la reivindicación 6, donde el inmunomodulador es tacrolimus o sus sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.



8. La composición como se reivindica en la reivindicación 3, donde el agente activo es quetiapina o sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.
9. La composición como se reivindica en la reivindicación 1, donde el diluyente se selecciona entre un grupo que comprende lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, manitol, fosfato dicálcico, almidón pregelatinizado, empleados bien sea solos o combinados.
10. La composición como se reivindica en la reivindicación 1, donde por lo menos dos polímeros hinchables pH independientes del sistema de polímeros se seleccionan entre un grupo que incluye óxido de polialquileno y un polímero hidrófilo.
11. La composición como se reivindica en la reivindicación 10, donde el polímero hidrófilo se selecciona entre el grupo que incluye gomas polisacáridas tanto naturales como modificadas, ácido algínico, derivados del ácido algínico, arabinogalactana, pectina, tragacanto, escleroglucano, dextrano, amilosa, amilopectina, dextrina o mezclas de los mismos.
12. La composición como se reivindica en la reivindicación 11, donde la goma polisacárida se selecciona entre el grupo conformado por goma xantano, veegum, agar, goma guar, goma de Algarrobo, goma arábica, goma de okra y similares o mezclas de los mismos.
13. La composición como se reivindica en la reivindicación 11, donde el sistema de polímeros comprende óxido de polialquileno y una goma polisacárida.
14. La composición como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 13, donde el sistema de polímeros comprende un polímero hidrófilo adicional pH dependiente de control de liberación.
15. La composición como se reivindica en la reivindicación 14, donde el polímero hidrófilo pH dependiente de control de liberación se selecciona entre el grupo conformado por ácidos poliacrílicos enlazados en cruz o poliacrilatos y ácido algínico o sus derivados.



16. La composición como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 15, donde la composición adicionalmente comprende un agente solubilizante.

17. La composición como se reivindica en la reivindicación 16, donde el agente solubilizante se selecciona entre el grupo conformado por tensioactivos de copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, polialquilenglicol y sus derivados, polioxietilenalquil éteres, polivinilpirrolidona y solventes polares, empleados bien sea solos o combinados.

18. La composición como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 17, donde la composición adicionalmente comprende un lubricante en una cantidad menor de alrededor de 8% en peso/peso de la composición.

19. La composición como se reivindica en la reivindicación 18, donde el lubricante se selecciona entre el grupo conformado por estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico, aceite de semilla de algodón hidrogenado, talco y ceras empleados solos o combinados.

20. La composición como se reivindica en la reivindicación 1, donde los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo conformado por diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, materiales de carga y relleno, agentes formadores de volumen, anti-adherentes, anti-oxidantes, agentes de solución amortiguadora, colorantes, agentes saborizantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, solventes orgánicos, estabilizantes, conservantes, lubricantes, deslizantes y agentes quelantes empleados bien sea solos o combinados.

21. Un proceso de preparación de la composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:

- i) mezclar el (los) agente(s) activo(s) y los componentes del sistema de polímeros,
- ii) opcionalmente adicionar un o unos lubricante(s) y/o uno, otro u otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii) formular la mezcla en una formulación apropiada.



22. Un proceso para la preparación de la composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende los siguientes pasos:

- i) mezclar el (los) agente(s) activo(s) con un o unos agente(s) solubilizante(s) opcionalmente con un o unos diluyente(s),
- ii) derretir el material del paso (i) para formar una masa líquida seguido por enfriamiento para obtener una masa semisólida,
- iii) adicionar los componentes del sistema de polímeros opcionalmente con un o unos diluyente(s) al material del paso (iii) seguido por agitación,
- iv) adicionar un lubricante al material del paso (iii) con agitación,
- v) opcionalmente adicionar uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptable(s)
- vi) formular la mezcla en una formulación apropiada.

23. Un método para utilizar una composición como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende administrar a un paciente que requiera de la misma, una cantidad efectiva de la composición.

24. La composición farmacéutica, sustancialmente como se describe en la presente y se ilustra en los ejemplos.

25. El proceso para la preparación de una composición farmacéutica sustancialmente como se describe en la presente y se ilustra en los ejemplos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-007949-00000-0000

Fecha: 2008-01-28 17:12:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I y II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 72

N A. TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

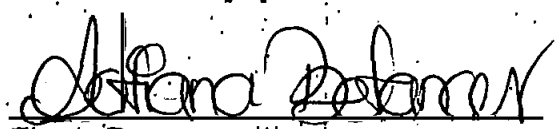
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- ◆ Comprobante de pago de las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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 28-01-08

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

74

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	8 7949
	Solicitud internacional	PCT/IN2006/000224
	Fecha inicio fase nacional	29/01/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3124

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 29 FEB. 2008
adpall