



CSA836317

Organización y Digitalización Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

10-98747

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098747-00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:31:39
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 119

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMA DE DOSIS FARMACEUTICA SOLIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE CIPLA LIMITED

DOMICILIO MUMBAI, INDIA

74. APODERADO LUZ CLEMENTIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098747- -00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:31:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

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

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **CIPLA LIMITED**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de India.

Dirección: 289 Bellasis Road,
Mumbai Central,
Mumbai 400 008,
IndiaDomicilio: Mumbai,
India**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección:

Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono:

347 36 11

Fax:

211 86 50

E-mail:

clientes@cavelier.com

Domicilio:

Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Amar LULLA**131 Maker Towers "L",
13th Floor Cuffe Parade,
Coloba,
Mumbai 400 005,
Maharashtra,
India2. **Geena MALHOTRA**4 Anderson House,
Opposite Mazgaon Dock Post Office,
Mazgaon,
Mumbai 400 010,
India

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/000083Fecha: 12 de enero de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/087410 A3Fecha: 16 de julio de 2009

6

Título (54)

CamBio TÍTULO
~~FORMA DE DOSIS FARMACÉUTICA SÓLIDA~~

7

Clasificación Internacional (51) A61K 009/014A61K 31/167

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

INININ

(32) Fecha

11 de enero de 200810 de marzo de 200824 de marzo de 2008

(31) Número de Solicitud

89/MUM/2008489/MUM/2008619/MUM/2008

9

Comprobante de pago No.: 10-60,767Comprobante de pago No.: 10-62,498Comprobante de pago No.: 10-65,087Comprobante de pago No.: 10-65,105Fecha: 27 de julio de 2010Fecha: 2 de agosto de 2010Fecha: 9 de agosto de 2010Fecha: 9 de agosto de 2010

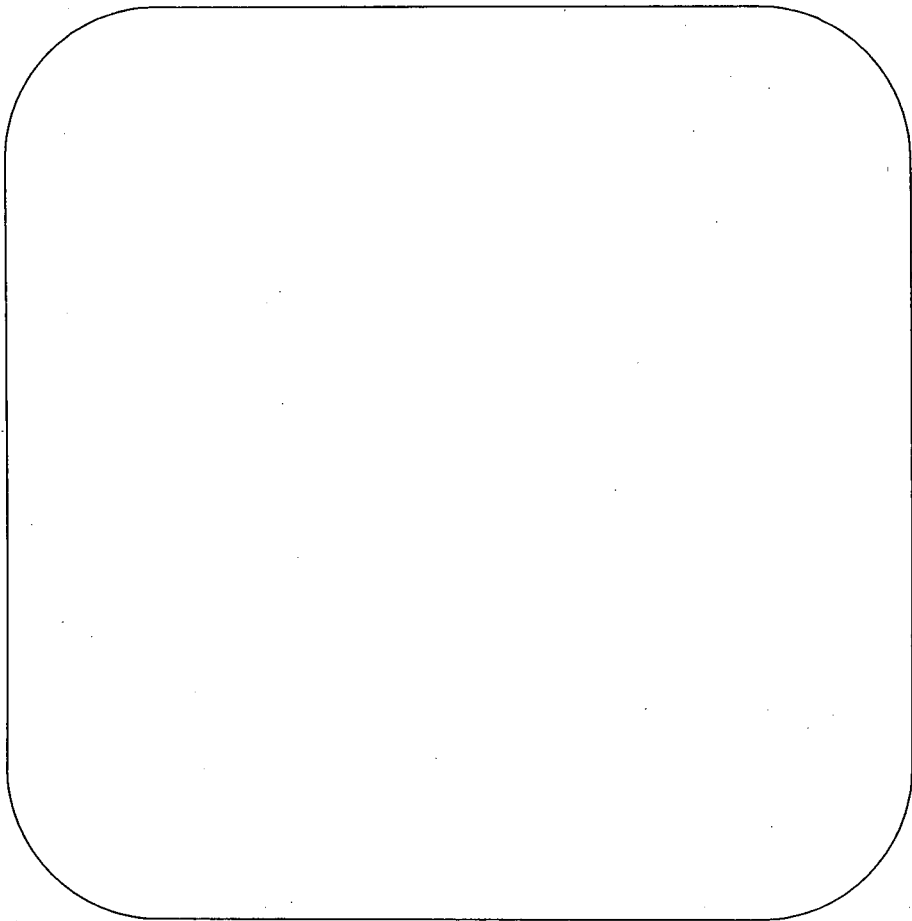
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$208.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/087410 A3

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 52 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

Representación, Ratificación y Poder co. autenticación notarial
para patentes, modelos de utilidad y licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Attorney with
notarial authentication for patents, utility models and licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

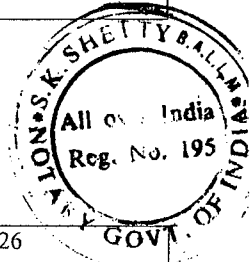
REPRESENTATION, RATIFICATION AND
POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

CIPLA LIMITED

domiciliado (s) en/of289 Bellasis Road,
Mumbai Central, Mumbai 400 008, India

32092
6004



por el presente ratificamos la Solicitud de
Patente No. 05.053.826
presentada por EMILIO FERRERO como agente
oficioso
ante La Superintendencia de Industria y Comercio en
Bogotá, Colombia el 2 de junio 2005

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE
PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832,
domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en
obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543
del Código de Comercio, el primero como principal y los demás
como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes
en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.
El primer representante suplente reemplazará al principal en
caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél.
La misma regla se aplicará cuando el segundo representante
suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo.
En tales casos, el representante principal, o el primero, o
segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención
de no ejercer la representación mediante declaración autenticada
por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro
Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y
si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si
alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente
tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del
representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en
su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u
otros. En el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla,
cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el
primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) invención
a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que
me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejerczan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a lo
siguiente: a) la obtención de patentes de invención y modelos
de utilidad, y traspaso, cambio de nombre o domicilio,
cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos
derechos; b) oposiciones u observaciones, cancelación
administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, la tutela, y
en general los juicios civiles, penales, administrativos o
contencioso- administrativos relacionados con estos derechos;
acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y
para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos
de agentes oficiosos.

CIPLA LIMITED se reserva el derecho de revocar el presente
poder en cualquier momento y a su propia discreción.

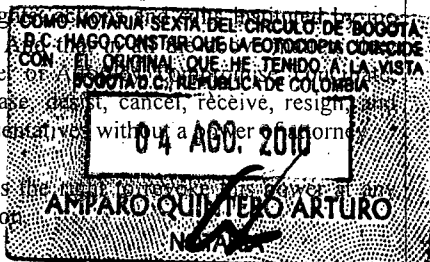
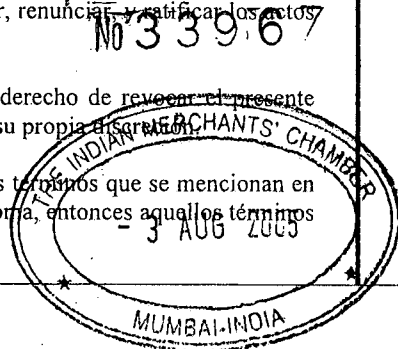
Si existe algún conflicto entre los términos que se mencionan en
inglés y los de cualquier otro idioma, entonces aquellos términos
del inglés prevalecerán.

hereby ratify the Patent Application 05.053.826
No.
filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO
before
The Superintendence of Industry and Commerce in
Bogota, Colombia on 2 June 2005
in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543
of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO
FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ
CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN
CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35,
Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as
alternates, in the order of their appointment, as our
representatives for all patent matters with faculty to receive
notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The
first alternate shall replace the principal in case of his absence or
of temporal or definitive impediment. The same rule will apply
when the second alternate representative is to replace the first
one, or when the third is to replace the first or second alternates
in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal
representative, or the first or second alternates in their turn, or
both of them, shall state their intention not to act as
representatives through a declaration given before a Notary
Public in Colombia, or before a Notary or another Public
Official or a Colombian Consul abroad; and in case of
impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of
the appointees were to be definitely absent, the following
alternate shall take his place. When the absence or impediment
of the principal representative or of the first or second alternate
in their turn ceases, the representation can be taken again in their
sequence, by the principal, the first or second alternate
depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice.
The exercise of the representation by the first, second or third
alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the
above-named attorneys at law so that they may obtain the
protection of my (our) invention for which purpose I (we)
authorize the said attorneys to represent me (us) before any
authorities or persons, with or without jurisdiction, specially
those administrative, administrative contentious and judicial, as
well as before Arbitration Court, in all matters concerning the
following: a) Obtainment of patents and utility models, and
assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation;
and the registration of licenses of use of the above rights; b)
oppositions or observations, administrative or Court
cancellation, nullity, infringement, the action for writ
mandamus, and in general the civil, penal, and administrative
suits relating to those rights (us) or against me (us). I (we)
may substitute this Power of Attorney with the original copy
admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and
ratify acts done by representatives without a Power of Attorney.

CIPLA LIMITED retains the right to revoke this Power of Attorney
at any time at their own discretion.

If there is any conflict in the terms as stated in English with
those of any other language, then the terms of the English
language will survive.





Dado y firmado hoy/Given and signed this		3.8.05
en/in	MUMBAI	
por/by	MR. ANAR LULLA	
Firma/Signature		

33967
ATTESTED
AUTHORISED SIGNATORY
INDIAN MERCHANTS' CHAMBER
MUMBAI-INDIA.

No 33967



2005/08/03 11:00 AM

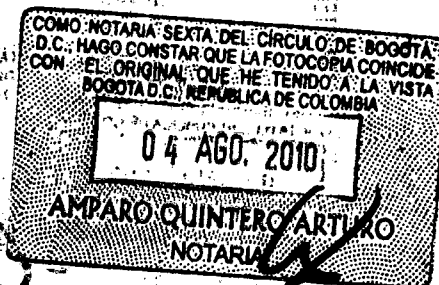
2005/08/03 11:00 AM

2005/08/03 11:00 AM

2005/08/03 11:00 AM

2005/08/03 11:00 AM

2005/08/03 11:00 AM



95

NOTARIAL CERTIFICATION (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía **CIPLA LIMITED**

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

que la dirección de dicha compañía es

289 Bellasis Road,

Mumbai Central, Mumbai 400 008,

India

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

Ciudad

P

Hoy del mes de de 200

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

MR. AMAR LULLA

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

JOINT MANAGING DIRECTOR

of the company **CIPLA LIMITED**

a company currently existing and organized under the laws of

INDIA

that the address is

289 Bellasis Road,

Mumbai Central, Mumbai 400 008,

India

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in

City

Country

This day of 200

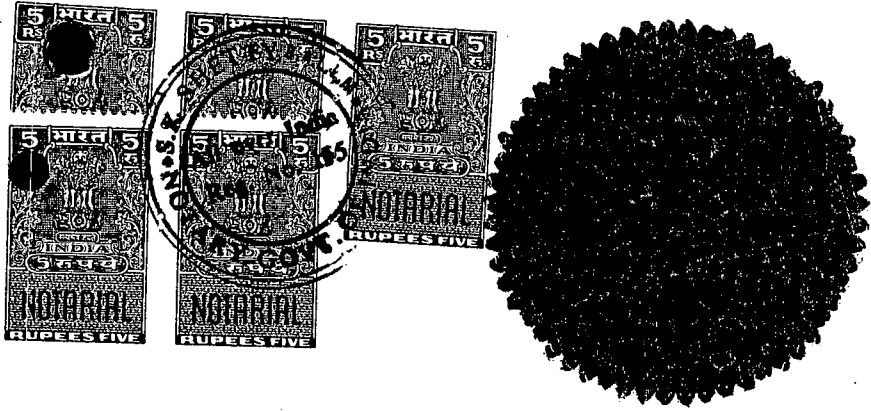
--- NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO --- NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL ---

AUTENTICACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

AUTHENTICATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

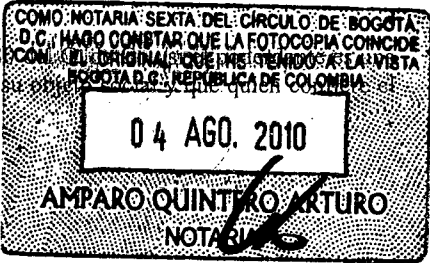


ATTESTED BY ME

S. K. Shetty
03/08/2005
S. K. SHETTY B.A.,LL.M.
ADVOCATE
NOTARY GOVT. OF INDIA
8, "Prakash", Bestant Street,
Santacruz (W). Mumbai-400 054

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 48 del C. de E.C. de Colombia, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su poder es su representante.

No 33967



8

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.30/05 realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual CIPLA LIMITED domiciliada en 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008, India, por el presente ratifica la solicitud de patente No. 05.053.826 presentada por el Dr. Emilio Ferrero como agente oficioso ante la Superintendencia de Industria y Comercio en Bogotá el 2 de junio de 2005 y adicionalmente otorga derechos Representación y Poder a los Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 3.8.05 en Mumbai por el Sr. Amar Lulla.

Firma _____ Firma Ilegible

No. 33967

LA CÁMARA MERCANTIL INDIA

-3 AGO 2005

MUMBAI-INDIA

33967

CERTIFICADO

Firma Ilegible

Signatario Autorizado
Cámara Mercantil India
Mumbai-India

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) por medio de la cual se certifica la firma del señor Amar Lulla como Co-Director Ejecutivo de CIPLA LIMITED, y adicionalmente se certifica una compañía actualmente existente y organizada de conformidad con las leyes de India, que su dirección es 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008, India, y que el signatario está facultado para otorgar este documento.



CERTIFICADO POR MÍ
Firma Ilegible 03/08/2005
S.K. SHETTY
ABOGADO
NOTARIO GOBIERNO DE INDIA

8 "Prakash", Bestant Street,
Santacruz (W), Mumbai-400 054

No. 33967

LA CÁMARA MERCANTIAL INDIA

- 3 AGO 2005

MUMBAI-INDIA

No. 11463 Fecha: 5 AGO 2005

Se certifica la firma del Subsecretario/ Secretario Suplente/
Secretario de la Cámara de Comercio

Firma Ilegible

SANKARA SUBBU

Funcionario de la Sección (OI)

(Sección C.P.V.)

Ministerio de Relaciones Exteriores

Nueva Delhi

Se anexa certificación No. 1829/2005 de la Embajada de Colombia
en Nueva Delhi, por la cual se certifica la firma anterior del Señor
Sankara Subbu de la oficina regional del Ministerio de Relaciones
Exteriores de India.

Dado en Nueva Delhi el 09 de Agosto de 2005 y firmada por Olga Bula.
Pagados los Impuestos de Timbre y Derechos Consulares

Legalización de la firma anterior por parte del Jefe de
Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá
D.C. bajo el número 471943 con fecha de 04 de Agosto de 2005.

Es traducción fiel y completa de la copia de la firma anterior
oficina para su confrontación.

DVZ/ID-7119/WPCL002G/COLO 12092-841-002-2

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

04 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2005 OCT -3 P 1:52

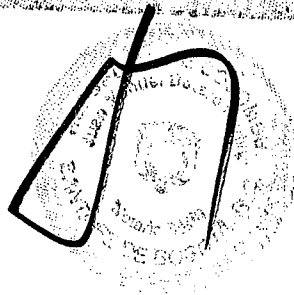
164932

REGISTRACIONES
DE BOGOTA D.C.

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
04 AGO. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)
*Diego Felipe
Jorge Zaldua*
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL(LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA.
03 OCT 2005



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

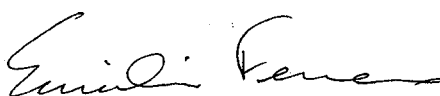
Poderdante : **CIPLA LIMITED**

Poder conferido el : 03/08/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

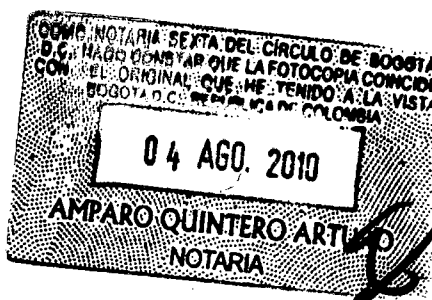
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

3 - NOV. 2009

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ D.C.

Compareció(eron)

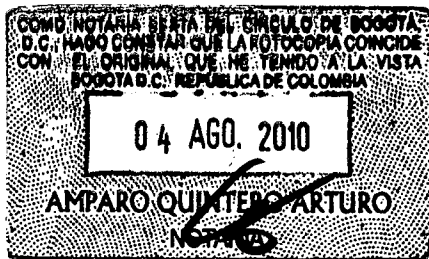
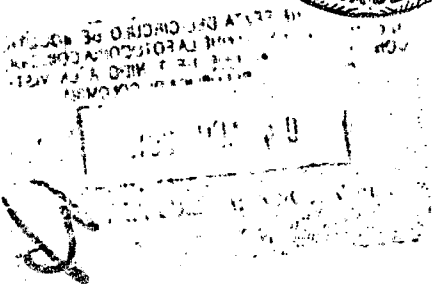
[Handwritten signatures and text, including "Soy el Sr. JUAN CARLOS..."]

Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

[Handwritten signatures and text, including "Soy el Sr. JUAN CARLOS..."]

Y declaró(aron) que la(s) firme(s) que se hace(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Guevara
Luz Clemencia Sobrer



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 July 2009 (16.07.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/087410 A3

PCT

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/GB2009/000083
- (22) International Filing Date:
12 January 2009 (12.01.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
89/MUM/2008 11 January 2008 (11.01.2008) IN
489/MUM/2008 10 March 2008 (10.03.2008) IN
619/MUM/2008 24 March 2008 (24.03.2008) IN
- (71) Applicant (for all designated States except US): **CIPLA LIMITED** [IN/IN]; 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008 (IN).
- (71) Applicant (for MW only): **CURTIS, Philip, Anthony** [GB/GB]; A A Thornton & Co, 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **LULLA, Amar** [IN/IN]; 131 Maker Towers "L", 13th Floor Cuffe Parade, Coloba, Mumbai 400 005, Maharashtra (IN). **MALHOTRA, Geena** [IN/IN]; 4 Anderson House, Opposite Mazgaon Dock Post Office, Mazgaon, Mumbai 400 010 (IN).
- (74) Agent: **CURTIS, Philip, Anthony**; A.A. Thornton & Co., 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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:
- with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
- (88) Date of publication of the international search report:
17 September 2009

WO 2009/087410 A3

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising a solid unit dosage form comprising: one or more of pharmaceutically active ingredients selected from valacyclovir, olanzapine, voriconazole, topotecan, artesunate, amodiaquine, guggulosterone, ramipril, telmisartan, tibolone, atorvastatin, simvastatin, amlodipine, ezetimibe, fenofibrate, tacrolimus, valgancyclovir, valsartan, clopidogrel, estradiol, trenbolone, efavirenz, metformin, pseudoephedrine, verapamil, felodipine, valproic acid/sodium valproate, mesalamine, hydrochlorothiazide, levosulpiride, nelfinavir, cefixime and cefpodoxime proxetil in combination with a water insoluble polymer and/or a water soluble polymer. Methods for making the pharmaceutical composition are also disclosed.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 July 2009 (16.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/087410 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

Mazgaon Dock Post Office, Mazgaon, Mumbai 400 010
(IN).

(21) International Application Number:

PCT/GB2009/000083

(74) Agent: CURTIS, Philip, Anthony; A.A. Thornton & Co.,
235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).

(22) International Filing Date: 12 January 2009 (12.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

89/MUM/2008 11 January 2008 (11.01.2008) IN
489/MUM/2008 10 March 2008 (10.03.2008) IN
619/MUM/2008 24 March 2008 (24.03.2008) IN

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

(71) Applicant (for all designated States except US): CIPLA
LIMITED [IN/IN]; 289 Bellasis Road, Mumbai Central,
Mumbai 400 008 (IN).

(71) Applicant (for MW only): CURTIS, Philip, Anthony
[GB/GB]; A A Thornton & Co, 235 High Holborn, London
WC1V 7LE (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LULLA, Amar
[IN/IN]; 131 Maker Towers "L", 13th Floor Cuffe Parade,
Coloba, Mumbai 400 005, Maharashtra (IN). MAL-
HOTRA, Geena [IN/IN]; 4 Anderson House, Opposite

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, 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

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising a solid unit dosage form comprising: one or more of pharmaceuti-
cally active ingredients selected from valacyclovir, olanzapine, voriconazole, topotecan, artesunate, amodiaquine, guggulosterone,
ramipril, telmisartan, tibolone, atorvastatin, simvastatin, amlodipine, ezetimibe, fenofibrate, tacrolimus, valgancyclovir, valsartan,
clopidrogel, estradiol, trenbolone, efavirenz, metformin, pseudoephedrine, verapamil, felodipine, valproic acid/sodium valproate,
mesalamine, hydrochlorothiazide, levosulpiride, nelfinavir, cefixime and cefpodoxime proxetil in combination with a water insol-
uble polymer and/or a water soluble polymer. Methods for making the pharmaceutical composition are also disclosed.



WO 2009/087410 A2

SOLID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM**Field of Invention:**

5

The present invention relates to a hot-melt extruded pharmaceutical composition comprising a pharmaceutical active ingredient dispersed as fine particles in a water soluble or insoluble polymer or a combination of both the polymers and a method of preparation thereof.

10 Background and Prior Art:

Pharmaceutical formulations comprised of active compounds finely and homogenously dispersed in one or more polymeric carriers have been described as solid dispersions, glass solutions, molecular dispersions, and solid solutions. The term solid dispersion has been used as
15 a general term to describe pharmaceutical preparations in which the active compound is dispersed in an inert excipient carrier in a size range from coarse to fine. Glass solution, molecular dispersion, and solid solution refer specifically to preparations in which amorphous forms of a crystalline active compound are formed in-situ and dispersed within the polymer matrix during the hot-melt extrusion process.

20

Many researchers have produced such preparations with various active compounds and polymeric carriers using hot-melt extrusion techniques. Rosenberg and Breitenbach have produced solid solutions by melt extruding the active substance in a nonionic form together with a salt and a polymer, such as polyvinylpyrrolidone (PVP), vinylpyrrolidinone/ vinylacetate
25 (PVPVA) copolymer, or a hydroxyalkylcellulose. Six et al, Brewster et al, Baert et al, and Verreck et al have produced solid dispersions of itraconazole with improved dissolution rates by hot-melt extrusion with various polymeric carriers including hydroxypropylmethylcellulose, Eudragit E100, PVPVA, and a combination of Eudragit E100 and PVPVA. Forster et al. produced amorphous glass solutions with the poorly water soluble drugs indomethacin, nifedipine, and
30 tolbutamide in PVP and PVPVA demonstrating improved dissolution compared with the

crystalline forms. In this article, it is also seen that after storage of the extrudates at 25°C and 75% relative humidity only compositions containing indomethacin and polymer in a one to one ratio remained completely amorphous. Formulations of the remaining drugs and formulations with increased indomethacin concentration showed re-crystallization on storage. This re-crystallization was shown to significantly decrease the dissolution rate of the active. It should also be noted that stability studies were not performed at elevated temperatures in this study. It would be expected that elevated temperatures would increase the occurrence and extent of recrystallization. The previous reference reveals the inherent instability of amorphous dispersions produced by hot-melt extrusion techniques. Although many articles demonstrate the production of amorphous solid dispersions and the resulting improvement of drug dissolution rate, very few discuss the stability of such preparations on storage. From the work of Foster et al. and an understanding of the thermodynamics of amorphous systems, it can be concluded that recrystallization of amorphous solid dispersion formulations on storage is a common problem. The amorphous state is thermodynamically metastable, and therefore it is expected that amorphous compounds will assume a stable crystalline conformation with time, as well as in response to perturbations such as elevations in temperature and exposure to moisture. In an extruded formulation, amorphous drug particles will agglomerate and crystallize with increasing storage time, elevated temperature, or exposure to moisture, essentially precipitating out of the carrier. This progression towards phase separation during storage results in a time dependant dissolution profile. A change in dissolution rate with time precludes the successful commercialization of a pharmaceutical product.

The difficulty of producing stable single phase amorphous dispersions of high drug loading can be seen from references such as those given above. The appearance of a second phase of the active compound on processing or on storage would result in a time dependent biphasic dissolution profile, and would therefore not be considered an acceptable pharmaceutical preparation.

Although there have been many reports of successful production of solid dispersions by hot-melt extrusion that show improved dissolution rates of poorly water soluble drugs, the absence of

15 numerous marketed products based on this technology is evidence that stability problems remain a major obstacle for successful commercialization of such a pharmaceutical preparation.

There are several methods well known in the pharmaceutical literature for producing fine drug
5 particles in the micro or nanometer size range. These methods can be divided into three primary categories: (1) mechanical micronization (2) solution based phase separation and (3) rapid freezing techniques.

There are many solution based phase separation processes documented in the pharmaceutical
10 literature for producing micro and nano-sized drug particles. Some of the more commonly known processes are spray drying, emulsification/evaporation, solvent extraction, and complex coacervation. Some of the lesser-known processes are, for the sake of brevity, listed below along with their respective illustrating references: a) gas antisolvent precipitation (GAS) - (27) and WO9003782, EP0437451; b) precipitation with a compressed antisolvent (PCA) - (28) and US
15 5,874,029; c) aerosol solvent extraction system (ASES) - (29); d) evaporative precipitation into aqueous solution (EPAS) - (30) US patent application 20040067251; e) supercritical antisolvent (SAS) - (31); f) solution-enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS) - (32); g) rapid expansion from supercritical to aqueous solutions (RESAS) - (33); and h) anti-solvent precipitation. Freezing techniques for producing micro or nano-sized drug particles are listed
20 below along with their respective illustrating references: a) spray freezing into liquid (SFL) - (34) WO02060411, US2003054042; and b) ultra rapid freezing (URF) - (35). It should be noted that fine drug particles produced by solution-based phase separation or rapid freezing techniques are often amorphous in nature. These amorphous particles can be stabilized by complexation or coating during the production process with one or more excipient carriers having high melting
25 points or glass transition temperatures. Stabilized amorphous fine drug particles can be formulated into the present preparation in the same manner as crystalline fine drug particles. The high shear of the hot-melt extrusion process will effectively deaggregate and disperse the amorphous drug particles (likely to be aggregated before extrusion due to high surface energy) into the stabilizing and non-solubilizing carrier thereby separating the aggregated particles into
30 primary particles that are stabilized against aggregation and agglomeration on processing and

storage by the carrier system. The excipient system with which the amorphous drug particles are complexed or coated will prevent recrystallization during hot-melt extrusion and storage of the amorphous drug-containing particle domains that are dispersed in the stabilizing and non-solubilizing carrier matrix. The benefit of this form of an amorphous dispersion compared to a traditional amorphous dispersion is that the formation of fine amorphous drug particles is not dependent on the solubility of the drug in the carrier system, since the amorphous drug particles are not formed in situ by the solubilization of the crystalline drug particles by the carrier system.

It has been reported that fine drug particles produced by processes such as those listed above exhibit high surface energy resulting in strong cohesive forces between particles. It is known that powders of fine particles are likely to aggregate because the force of detachment is dependent on particle mass which is small in the case of fine particles. The forces of cohesion between individual fine particles are therefore greater than the forces of detachment, and thus particle aggregates form, hence the extent of aggregation is increased as particle size is reduced.

Aggregation of fine particles results in an increase in the apparent particle size, consequently, particle size reduction is somewhat negated. In order to achieve the full benefit of particle size reduction, i.e. accelerated dissolution rate, aggregates must be reduced to individual particles when dosed.

Particle agglomeration with storage also causes an increase in apparent particle size, and a corresponding decrease in dissolution rate. In the production of an ideal solid dosage form containing fine drug particles, aggregates would be separated and stabilized as individual particles by a carrier system during processing. The carrier system would also function to impede particle aggregation and agglomeration on storage at ambient and accelerated temperature and humidity conditions.

Prior art examples such as those mentioned above demonstrate the ongoing need for the advantageous properties of the present invention for the delivery of drug from a hot-melt extruded composition comprising fine drug particles.

WO02/35991 discloses a process for producing spheronized pellets by hot-melt extrusion and spheronization.

5 WO97/49384 discloses pharmaceutical formulations comprising a hot-melt extrudable mixture of a therapeutic compound and a high molecular weight polyethylene oxide (PEO) optionally containing polyethylene glycol as a plasticizer.

US20040253314 discloses melt extrusion formulations comprising an active pharmaceutical
10 ingredient and a methacrylate copolymer comprised of 40 to 75 weight % of radically copolymerized C₁₋₄ alkyl esters of acrylic acid or of methacrylic acid.

EP1663183 discloses solid pharmaceutical dosage forms comprising a solid dispersion of at least one HIV protease inhibitor, at least one pharmaceutically acceptable water soluble polymer and
15 at least one pharmaceutically acceptable surfactant wherein the water soluble polymer has a T_g (glass transition temperature) of at least about 50° C.

WO2007068615 discloses a pharmaceutical composition containing a solid suspension prepared by hot melt extrusion isobutyric acid (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pyrimidin-1-yl)-2-
20 azido-3, 4-bis-iso-butyryloxy-tetrahydro-furan-2-ylmethyl ester; hydrochloride salt (I) and a polyethylene glycol (PEG)/polypropylene glycol (PPG) block copolymer for the therapy of hepatitis C virus (HCV).

US20070071813 discloses a process for preparing a pharmaceutical tablet composition wherein
25 an active pharmaceutical ingredient and a water soluble poloxamer are processed by hot melt extrusion before mixing with other ingredients.

Object of the invention:

It is an object of the present invention to provide high drug loading of fine drug particles, preferably in an oral composition comprising one or more active pharmaceutical ingredients.

5

Another object of the present invention is to provide pharmaceutical formulations comprised of active compounds finely and homogenously dispersed in one or more polymeric carriers that are produced by hot-melt extrusion techniques.

- 10 Another object of the present invention is to provide a pharmaceutical composition with ease of manufacture.

The present invention addresses the problem of physical instability of traditional solid dispersions and the resulting time-dependent drug release profile by dispersing, via hot-melt
15 extrusion, fine drug particles in a thermodynamically stable crystalline state, or in a stabilized amorphous state into a polymeric carrier which will act to separate and isolate individual drug particles, thus preventing aggregation and agglomeration during processing and on storage.

20 **Summary of the invention:**

According to one aspect of the present invention there is provided a hot melt extruded pharmaceutical composition comprising one or more active pharmaceutical ingredients and at least one water soluble or insoluble polymer or combination thereof and one or more optional
25 pharmaceutically acceptable excipients.

Where appropriate, each ingredient may be provided as the free base of or as its pharmaceutically acceptable salt, pharmaceutically acceptable solvate, pharmaceutically acceptable enantiomer, pharmaceutically acceptable derivative, pharmaceutically acceptable
30 polymorph or pharmaceutically acceptable prodrug.

The hot melt extruded pharmaceutical composition is preferably provided as a solid oral pharmaceutical composition.

According to second aspect of the present invention there is provided a process of manufacturing
5 the pharmaceutical composition by hot melt extruding one or more active pharmaceutical ingredients and at least one water soluble or insoluble polymer or combination thereof and one or more optional pharmaceutically acceptable excipients.

According to a third aspect of the invention, there is provided a melt extrusion process for
10 manufacturing the solid oral pharmaceutical composition by melting one or more pharmaceutically active ingredients with or without at least one water soluble or insoluble polymer, wherein one component will melt and the other component will disperse in the melt thus forming a solid/glassy solution and/or suspension.

15 The mixing of the components can take place before, during or after the formation of melt.

The active pharmaceutical ingredient is preferably selected from one or more of paracetamol, olanzapine, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipine, ezetimibe, fenofibrate, voriconazole, toptecan, artesunate, amodiaquine, guggulosterone, ramipril, telmisartan,
20 tibolone, tacrolimus, valacyclovir, valgancyclovir, estradiol, trenbolone, efavirenz, metformin, pseudoephedrine, verapamil, felodipine, valproic acid/sodium valproate, mesalamine, hydrochlorothiazide, levosulpiride, nelfinavir, cefixime and cefpodoxime proxetil.

It will be appreciated that each one of the active materials mentioned in the preceding paragraph
25 may be provided, where appropriate, as the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.
Thus, throughout this specification, references to an active material should, therefore, be read as
30 including, where appropriate, the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically

acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.

5

Detailed description of the invention:

As discussed above and hereinafter, the inventors have surprisingly found that the present invention can be formulated to achieve an advantageous dosage form comprising fine drug
10 particles by dispersing fine drug particles in a thermodynamically stable crystalline state, or in a stabilized amorphous state into a polymeric carrier which will separate and isolate individual drug particles via hot melt extrusion., thus preventing aggregation and agglomeration during processing and on storage.

15 The dosage form according to the present invention is characterized by excellent stability and in particular, exhibit high resistance against recrystallization or decomposition of the active ingredient (s).

Suitably, the formulations according to the invention are presented in solid dosage form,
20 conveniently in unit dosage form, and include dosage form suitable for oral and/or buccal administration.

Solid dosage forms according to the present invention are preferably in the form of tablets but other conventional dosages such as powders, pellets, capsules and sachets may be provided.

25

A preferred formulation according to the invention is in tablet dosage form wherein one or more pharmaceutical active ingredients is combined with with one or more water soluble or water insoluble polymer(s), or a combination thereof, and further one or more optional pharmaceutically acceptable excipients.

30

According to the present invention, the pharmaceutically active ingredients may be selected from, but not limited to, analgesics, anti-inflammatory, decongestants, hormones, anticancer drugs, antimalarials, antifungals, antipsychotics, antivirals, ACE inhibitors, Angiotensin II receptor blockers, HMG-Co reductase inhibitors, anti-hyperlipidemic agents, 5 immunosuppressive drugs, antiplatelet agents, steroids, reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors or its pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, pharmaceutically acceptable enantiomers, pharmaceutically acceptable derivatives, pharmaceutically acceptable polymorphs or pharmaceutically acceptable prodrugs and/or combination thereof.

10

Preferably, the pharmaceutically active ingredients of the present invention may be selected from, but not limited to paracetamol, olanzapine, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipine, ezetimibe, fenofibrate, voriconazole, topotecan, artesunate, amodiaquine, guggulosterone, ramipril, telmisartan, tibolone, tacrolimus, valacyclovir, 15 valgancyclovir, estradiol, trenbolone, efavirenz, metformin, pseudoephedrine, verapamil, felodipine, valproic acid/sodium valproate, mesalamine, hydrochlorothiazide, levosulpiride, nelfinavir, cefixime and cefpodoxime proxetil.

A tablet formulation is the preferred solid oral dosage form due to its greater stability, less risk of 20 chemical interaction between different medicaments, smaller bulk, accurate dosage, and ease of production.

According to a preferred embodiment, the invention may be processed through hot melt extrusion technique which involves hot melt extrusion of one or more pharmaceutical active 25 ingredient with one or more water soluble or water insoluble polymer(s) or a combination thereof.

The melt extrusion process is especially preferred for use with paracetamol, olanzapine, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipine, ezetimibe, fenofibrate,

voriconazole, topotecan, artesunate, amodiaquine, guggulosterone, ramipril, telmisartan, tibolone, tacrolimus, valacyclovir, valgancyclovir, estradiol, trenbolone and efavirenz.

In general terms, the process of hot melt extrusion is carried out in the conventional extruders as
5 known to a person skilled in the art.

The melt-extrusion process comprises the steps of preparing a homogeneous melt of one or more drugs, the polymer and the excipients, and cooling the melt until it solidifies. "Melting" means a transition into a liquid or rubbery state in which it is possible for one component to get
10 embedded homogeneously in the other.

Typically, one component will melt and the other components will dissolve in the melt thus forming a solution. Melting usually involves heating above the softening point of the polymer. The preparation of the melt can take place in a variety of ways. The mixing of the components
15 can take place before, during or after the formation of the melt. For example, the components can be mixed first and then melt extruded or be simultaneously mixed and melt extruded. Usually, the melt is homogenized in order to disperse the active ingredients efficiently. Also, it may be convenient first to melt the polymer and then to mix in and homogenize the active ingredients.

20

Usually, the melt temperature is in the range of about 70°C to about 200 ° C, preferably from about 80°C to about 180°C, most preferred from about 90° C to about 150° C.

Suitable extruders include single screw extruders, intermeshing screw extruders or else
25 multiscrew extruders, preferably twin screw extruders, which can be co - rotating or counter - rotating and, optionally, be equipped with kneading disks. It will be appreciated that the working temperatures will also be determined by the kind of extruder or the kind of configuration within the extruder that is used.

The extrudates can be in the form of beads, granulates, tube, strand or cylinder and this can be further processed into any desired shape.

The term 'extrudates' as used herein refers to solid product solutions, solid dispersions and glass solutions of one or more drugs with one or more polymers and optionally pharmaceutically acceptable excipients.

According to a preferred embodiment, a powder blend of the one or more active drug(s) and polymers and optionally pharmaceutical excipients are transferred by a rotating screw of a single screw extruder through the heated barrel of an extruder whereby the powder blend melts and molten solution product is collected on a conveyor where it is allowed to cool to form an extrudate. Shaping of the extrudate can be conveniently be carried out by a calender with two counter – rotating rollers with mutually matching depressions on their surface.

A broad range of tablet forms can be attained by using rollers with different forms of depressions. Alternatively, the extrudate is cut into pieces after solidification and can be further processed into suitable dosage forms. More preferably the extrudates thus finally obtained from the above process are then milled and ground to granules by the means known to a person skilled in the art.

Further, hot melt extrusion is a fast, continuous, single pot manufacturing process without requirement of further drying or discontinuous process steps; it provides short thermal exposure of active allows processing of heat sensitive actives; process temperatures can be reduced by addition of plasticizers; comparatively lower investment for equipment as against other processes. The entire process is anhydrous and the intense mixing and agitation of the powder blend that occur during processing contribute to a very homogenous extrudate(s).

In one aspect, the preferred embodiment in accordance with the present invention may comprise one or more pharmaceutical active ingredient/s, one or more water soluble or water insoluble polymers which are melt extruded by the process as described herein, where a powder blend of

one or more pharmaceutical active ingredient/s or its pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates, pharmaceutically acceptable enantiomers, pharmaceutically acceptable derivatives, pharmaceutically acceptable polymorphs or pharmaceutically acceptable prodrugs and other excipients which may comprise suitable bulking agents and flavourants. These are so processed to form a powder blend which is transferred through the heated barrel of the extruder, whereby the powder blend melts and molten solution product is collected on a conveyor whereby it is allowed to cool and form an extrudate.

Alternatively, the extrudate is cut into pieces after solidification and can be further processed into suitable dosage forms. More preferably the extrudates thus finally obtained from the above process are then milled and ground to granules by the means known to a person skilled in the art.

In one particularly preferred embodiment of the invention, valsartan with one or more water insoluble polymers are melt extruded by the process as described herein, to produce a powder blend of valsartan and one or more water soluble and other optional excipients, which may comprise suitable bulking agents, plasticizer and flavourants. As discussed above, the valsartan may be provided may be provided, where appropriate, as the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.

In another particularly preferred embodiment of the invention clopidrogel, with one or more water insoluble polymers and/or one or more water soluble polymers are melt extruded by the process as described herein, to produce a powder blend of clopidrogel and one or more water soluble and/or insoluble polymers and other optional excipients, which may comprise suitable bulking agents, plasticizer and flavourants. As discussed above, the clopidogrel may be provided may be provided, where appropriate, as the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically

acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.

In another particularly preferred embodiment of the invention, efavirenz with one or more water soluble polymers are melt extruded by the process as described herein, to produce a powder blend of efavirenz and one or more water soluble polymers and other optional excipients, which may comprise suitable bulking agents, plasticizer and flavourants. As discussed above, the efavirenz may be provided may be provided, where appropriate, as the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.

In another particularly preferred embodiment of the invention, olanzapine with one or more water soluble polymers are melt extruded by the process as described herein, to produce a powder blend of olanzapine and one or more water soluble polymer and other optional excipients, which may comprise suitable bulking agents, plasticizer and flavourants. As discussed above, the olanzapine may be provided may be provided, where appropriate, as the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.

In another particularly preferred embodiment of the invention, voriconazole with one or more water soluble polymers are melt extruded by the process as described herein, to produce a powder blend of voriconazole and one or more water soluble polymers and other optional excipients, which may comprise suitable bulking agents, plasticizer and flavourants. As discussed above, the voriconazole may be provided may be provided, where appropriate, as the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable

26

derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.

In another particularly preferred embodiment of the invention, valgancyclovir with one or more
5 water soluble polymers and/or one or more water insoluble polymers are melt extruded by the
process as described herein, to produce a powder blend of valgancyclovir and one or more water
soluble polymers and/or one or more water insoluble polymers and other optional excipients,
which may comprise suitable bulking agents, plasticizer and flavourants. As discussed above, the
valgancyclovir may be provided may be provided, where appropriate, as the free base, or in the
10 form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a
pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a
pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically
acceptable prodrug thereof.

15 These are so processed to form a powder blend which is transferred through the heated barrel of
the extruder, whereby the powder blend melts and molten solution product is collected on a
conveyor whereby it is allowed to cool and form an extrudate.

Alternatively, the extrudate is cut into pieces after solidification and can be further processed
20 into suitable dosage forms. More preferably the extrudates thus finally obtained from the above
process are then milled and ground to granules by the means known to a person skilled in the art.

In a still alternative process, the present invention may further be allowed to form granules
which may be compressed to form tablets, or the granules may be filled into capsules, sachets or
25 in a similar dosage form.

This process involves heating the polymer(s) to soften it, without melting it, and mixing the
active ingredient(s) with polymer(s), to form granules of the or each active ingredient dispersed
in the or each polymer. In this alternative process, unlike the hot melt extrusion process, the
30 polymer(s) is not melted to form a liquid in which the active ingredient(s) are dissolved or

dispersed. Instead, the polymer remains solid, but is sufficiently soft to allow the active material(s) to be mixed therewith and distributed throughout the polymer(s). The process can be carried out in the same type of extrusion apparatus as the hot melt extrusion process, except that the product is not extruded through the extrusion nozzle of the apparatus.

5

This will yield uniform and compact granules. It will be readily acknowledged by the person skilled in the art that the said process may be applicable to pharmaceutical active ingredients as mentioned throughout the specification. However, this process is particularly suitable for the preparation of pharmaceutical compositions comprising one or more of metformin, pseudoephedrine, verapamil, felodipine, valproic acid/sodium valproate, mesalamine, hydrochlorthiazide, levosulpiride, efavirenz, nelfinavir and antibiotics like cephalosporins e.g. cefixime, cefpodoxime proxetil.

Verapamil with one or more water soluble polymers and/or one or more water insoluble polymers may be produced by this hot granulation process. The polymer(s) is softened, but not heated to produce a liquid form, and mixed with the verapamil and other optional excipients, which may comprise suitable bulking agents, plasticizer and flavourants, and processed to produce granules of the verapamil and any excipients dispersed in the polymer(s). As discussed above, the verapamil may be provided, where appropriate, as the free base, or in the form of an appropriate pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, a pharmaceutically acceptable enantiomer, a pharmaceutically acceptable derivative, a pharmaceutically acceptable polymorph, pharmaceutically acceptable ester or a pharmaceutically acceptable prodrug thereof.

The water soluble polymers that can be used, according to the present invention, comprises of homopolymers and co-polymers of N-vinyl lactams, especially homopolymers and co-polymers of N-vinyl pyrrolidone e.g. polyvinylpyrrolidone (PVP), co-polymers of PVP and vinyl acetate, co-polymers of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate or vinyl propionate, dextrans such as grades of maltodextrin, cellulose esters and cellulose ethers, high molecular polyalkylene oxides such as polyethylene oxide and polypropylene oxide and co-polymers of ethylene oxide and

propylene oxide. The water soluble polymer is preferably present in the range wherein the ratio of drug to polymer is 1:0.5 to 1:6.

The water insoluble polymers that can be used, according to the present invention, comprises of
5 acrylic copolymers e.g. Eudragit E100 or Eudragit EPO; Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, Acryl-Eze (Colorcon Co.); polyvinylacetate, for example, Kollicoat SR 30D (BASF Co.); cellulose derivatives such as ethylcellulose, cellulose acetate e.g. Surelease (Colorcon Co.), Aquacoat ECD and Aquacoat CPD (FMC Co.). The most preferred water insoluble polymer is Eudragit E100. The water
10 insoluble polymer is preferably present in the range wherein the ratio of drug to polymer is 1:1 to 1:6. Additionally, the water insoluble polymer may be combined with organic acids, such as from citric acid, tartaric acid, glycolic acid, etc.

Plasticizers can be incorporated depending on the polymer and the process requirement. These,
15 advantageously, when used in the hot melt extrusion process decrease the glass transition temperature of the polymer. Plasticizers also help in reducing the viscosity of the polymer melt and thereby allow for lower processing temperature and extruder torque during hot melt extrusion. Examples of plasticizers which can be used in the present invention, include, but are not limited to, polysorbates such as sorbitan monolaurate (Span 20), sorbitan monopalmitate,
20 sorbitan monostearate, sorbitan monoisostearate; citrate ester type plasticizers like triethyl citrate, citrate phthalate; propylene glycol; glycerin; polyethylene glycol (low & high molecular weight); triacetin; dibutyl sebacate, tributyl sebacate; dibutyltartrate, dibutyl phthalate. The plasticizer is preferably present in an amount ranging from 0% to 10% to the weight of polymer.

25 The present invention may comprise suitable disintegrating agents which includes, but are not limited to, croscarmellose sodium, crospovidone, sodium starch glycolate, corn starch, potato starch, maize starch and modified starches, calcium silicates, low substituted hydroxypropylcellulose. The amount of disintegrating agent is preferably in the range of 5% to 35% by weight of the composition.

The present invention may further comprise suitable bulking agents which includes, but are not limited to, saccharides, including monosaccharides, disaccharides, polysaccharides and sugar alcohols such as arabinose, lactose, dextrose, sucrose, fructose, maltose, mannitol, erythritol, sorbitol, xylitol, lactitol, and other bulking agents such as powdered cellulose, microcrystalline
5 cellulose, purified sugar and derivatives thereof. The formulation may incorporate one or more of the above bulking agents. The amount of the bulking agent is preferably in the range of 15% to 70% by weight of the composition.

The present invention may further incorporate suitable lubricants and glidants which may
10 include, but are not limited to, stearic acid and its derivatives or esters like sodium stearate, magnesium stearate and calcium stearate and the corresponding esters such as sodium stearyl fumarate; talc and colloidal silicon dioxide respectively. The amount of lubricant and/or glidant is preferably in the range of 0.25% to 5% by weight of the composition.

15 According to the present invention, the tablet may be seal coated. Preferably, the tablet may be seal coated and finally film coated. The formulation can be coated with Ready colour mix systems (such as Opadry colour mix systems).

According to one embodiment, valsartan and one or more excipients which includes, but are not
20 limited to, polymers (i.e. combination of water soluble & water insoluble), one or more plasticizer, one or more disintegrants, one or more lubricants and glidants are extruded through hot melt extrusion technique wherein extrudates are obtained which can be molded into desired shapes that can be filled in sachets/capsules or can be granulated. Alternatively, the granules may be compressed into tablets.

25

According to second embodiment, olanzapine and one or more excipients which includes, but are not limited to, polymers (i.e. water soluble), one or more plasticizer, one or more disintegrants, one or more lubricants and glidants are extruded through hot melt extrusion technique wherein extrudates are obtained which can be molded into desired shapes that can be

filled in sachets/capsules or can be granulated. Alternatively, the granules may be compressed into tablets.

According to a third embodiment, voriconazole and one or more excipients which includes, but are not limited to, polymers (i.e. water soluble), one or more plasticizer, one or more disintegrants, one or more lubricants and glidants are extruded through hot melt extrusion technique wherein extrudates are obtained which can be molded into desired shapes that can be filled in sachets/capsules or can be granulated. Alternatively, the granules may be compressed into tablets.

10

According to a fourth embodiment, valgancyclovir and one or more excipients which includes, but are not limited to, polymers (i.e. water soluble and/or water insoluble), one or more plasticizer, one or more disintegrants, one or more lubricants and glidants are extruded through hot melt extrusion technique wherein extrudates are obtained which can be molded into desired shapes that can be filled in sachets/capsules or can be granulated. Alternatively, the granules may be compressed into tablets.

According to another aspect of the invention, a process for making a pharmaceutical composition comprising heating one or more polymer to soften it, without melting it, and mixing one or more active ingredient with the polymer(s), to form granules of the active ingredient(s) dispersed in the or each polymer(s).

The exact temperature is not critical. What is important is that the active material does not degrade at the temperature used, and that the extruder is capable of processing the polymer material, in a soft, but solid, form, together with the active material to provide a dispersion of the active material in the polymer material. The preferred temperature for this process is from 30°C to 120°C.

In accordance with this aspect of the invention, it is possible to obtain uniform and compact granules. The granules as obtained in this way may be further mixed, sieved, sifted and

31

19

compressed into a single tablet or may be filled into capsules or sachets or the granules may be administered directly. The tablet may be seal coated and/or film coated.

Alternatively, in a suitable pharmaceutical dosage form comprising two actives, according to the present invention, the or each granules (comprising the individual actives) as obtained above may be individually compressed into two tablets and finally compacted and compressed into a bilayer tablet. The tablet may be seal coated and finally film coated.

The formulation can be coated with Ready colour mix systems (such as Opadry colour mix systems).

The administration of the formulation/composition according to the present invention may be envisaged to cover different unit dosage formulations including suspensions, capsules, tablets, sachets, solutions, dry syrups, emulsions containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles.

The following examples are for the purpose of illustration of the invention only and are not intended in any way to limit the scope of the present invention.

Example 1

Sr. No.	INGREDIENTS	Qty/tab (mg)
1.	Valgancyclovir hydrochloride	496.30
2.	Kollidon VA-64	450.00
3.	Sorbitan monolaurate (Span 20)	22.50
	Extragranular	
4.	Microcrystalline cellulose	105.20
5.	Crospovidone	20.00
6.	Magnesium stearate	6.00
	Film Coating	
7.	Ready colour mix system	15.00
8.	Purified water	q. s.
	Total	1115.00

(1) Valgancyclovir was sifted & mixed together small amount of Kollidon VA 64 and Span 20 in a mixer.

(2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of microcrystalline cellulose and crospovidone and further lubricated with magnesium stearate.

(3) The granules obtained in (2) were compressed to form a tablet which was finally coated with ready colour mix system.

Example 2

Sr. No.	INGREDIENTS	Qty/tab (mg)
1.	Valgancyclovir hydrochloride	496.30
2.	Eudragit E 100	450.00
3.	Eudragit NE 30D	22.50
	Extragranular	
4.	Microcrystalline cellulose	105.20
5.	Crospovidone	20.00
6.	Sodium stearyl fumarate	6.00
	Film Coating	
7.	Ready colour mix system	15.00
8.	Purified water	q. s.
	Total	1115.00

- 5 (1) Valgancyclovir was sifted & mixed together small amount of Eudragit E100 & Eudragit NE 30D in a mixer.
- (2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates
- 10 and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of microcrystalline cellulose & crospovidone and further lubricated with sodium stearyl fumarate.
- (3) The granules obtained in (2) were compressed to form a tablet which was finally coated with ready colour mix system.

Example 3

Sr. No.	Ingredients	Qty/Tab (mg)
1	Efavirenz	200.00
2	Kollidon VA-64	200.00
3	Colloidal silicon dioxide	10.00
	Extragranular	
4	Lactose	65.00
5	Sodium starch glycolate	20.00
6	Magnesium stearate	5.00
	Film coating	
7	Ready colour mix system	15.00
8	Purified water	q. s.
	Total	515.00

(1) Efavirenz was sifted & mixed together small amount of Kollidon VA 64 and colloidal
5 silicon dioxide in a mixer.

(2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME)
wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the
molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates
and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by
10 addition of lactose and sodium starch glycolate and further lubricated with magnesium stearate.

(3) The granules obtained in (2) were compressed to form a tablet which was finally coated with
ready colour mix system.

Example 4

Sr. No.	Ingredients	Qty/Tab (mg)
1	Efavirenz	600.00
2	Kollidon VA-64	600.00
3	Colloidal silicon dioxide	10.00
	Extragranular	
4	Lactose	150.00
5	Microcrystalline cellulose	150.00
6	Sodium carboxy methyl cellulose	30.00
7	Magnesium stearate	10.00
	Film coating	
8	Ready colour mix system	15.00
9	Purified water	q. s.
	Total	1565.00

5

(1) Efavirenz was sifted & mixed together small amount of Kollidon VA 64 and colloidal silicon dioxide in a mixer.

(2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of lactose, microcrystalline cellulose, sodium carboxy methyl cellulose and further lubricated with magnesium stearate.

(3) The granules obtained in (2) were then coated with ready colour mix system and finally filled in capsules.

Example 5

Sr. No.	Ingredients	Qty/Tab (mg)
1	Clopidogrel bisulphate	97.854
2	Kollidon VA 64	195.00
3	Colloidal silicon dioxide	5.00
4	Atorvastatin calcium	80.00
5	Kollidon VA64	400.00
6	Colloidal silicon dioxide	5.00
7	Span 20	17.146
8	Mannitol SD 200	280.00
9	Calcium carbonate	20.00
10	Hydroxy propyl cellulose (LHPC)	80.00
11	Calcium stearate	15.00
12	Talc	5.00
	Coating	
13	Ready colour mix system	15.00
14	Purified water	q. s.
	Total	1015.00

- (1) Clopidogrel bisulphate was mixed with pre-sieved and pre-sifted amounts of Kollidon VA64 and colloidal silicon dioxide.
- (2) Atorvastatin calcium with small amount of colloidal silicon dioxide was sifted & mixed together with Kollidon VA 64 and Span 20 in a mixer.
- (3) The contents obtained in (1) and (2) were finally subjected to hot melt extrusion (HME) separately wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates and these extrudates on further milling were converted into granules which was

37

25

followed by addition of mannitol, Hydroxy propyl cellulose (LHPC), calcium carbonate and talc and further lubricated with calcium stearate.

(4) The granules obtained in (3) were compressed together to form a tablet which was finally coated with ready colour mix system.

5

38

Example 6

Sr. No.	Ingredients	Qty/Tab (mg)
1	Olanzapine	10.00
2	Kollidon VA-64	20.00
3	Sorbitan monolaurate (Span 20)	0.50
	Extragranular	
4	Microcrystalline cellulose	320.50
5	Hydroxypropyl cellulose	45.00
6	Magnesium stearate	4.00
	Film coating	
7	Ready colour mix system	15.00
8	Purified water	q. s.
	Total	415.00

- (1) Olanzapine was sifted & mixed together small amount of Kollidon VA 64 and Span 20 in a mixer.
- (2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of microcrystalline cellulose and hydroxypropyl cellulose and further lubricated with magnesium stearate.
- (3) The granules obtained in (2) were compressed to form a tablet which was finally coated with ready colour mix system.

Example 7

Sr. No.	Ingredients	Qty/Tab (mg)
1	Olanzapine	10.00
2	Eudragit E100	40.00
3	Eudragit NE 30D	2.00
	Extragranular	
4	Microcrystalline cellulose	299.00
5	Hydroxypropyl cellulose	45.00
6	Magnesium stearate	4.00
	Film coating	
7	Ready colour mix system	15.00

- 15 (1) Olanzapine was sifted & mixed together small amount of Eudragit E100 & Eudragit NE 30D in a mixer.
- (2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates
- 20 and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of microcrystalline cellulose & hydroxypropyl cellulose and further lubricated with magnesium stearate.
- (3) The granules obtained in (2) were compressed to form a tablet which was finally coated with ready colour mix system.

Example 8

Sr. No.	Ingredients	Qty/Tab (mg)
1	Olanzapine	10.00
2	Maltodextrin	45.00
3	PEG 6000	5.00
	Extragranular	
4	Microcrystalline cellulose	291.00
5	Hydroxypropyl cellulose	45.00
6	Magnesium stearate	4.00
	Film Coating	
7	Ready Colour Mix system	15.00
8	Purified Water	q. s.
	Total	415.00

(1) Olanzapine was sifted & mixed together small amount of maltodextrin & PEG 6000 in a mixer.

(2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of microcrystalline cellulose & hydroxypropyl cellulose and further lubricated with magnesium stearate.

(3) The granules obtained in (2) were compressed together to form a tablet which was finally coated with ready colour mix system.

Example 9

Sr. No.	Ingredients	Qty/Tab (mg)
1	Voriconazole	50.00
2	Kollidon VA 64	150.00
	Extragranular	
3	Croscarmellose sodium	50.00
4	Microcrystalline cellulose	199.25
5	Magnesium stearate	0.75
	Film Coating	
6	Ready Colour Mix system	15.00
7	Purified Water	q. s.
	Total	465.00

- (1) Voriconazole was sifted & mixed together small amount of Kollidon VA 64 in a mixer.
- 5 (2) The contents obtained in (1) were mixed and finally subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 70 to 200° C, with the molten mass thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of microcrystalline cellulose & croscarmellose sodium and further lubricated with
10 magnesium stearate.
- (3) The granules obtained in (2) were compressed together to form a tablet which was finally coated with ready colour mix system.

Example 10

Sr No.	Ingredients	Qty (mg/tab)
Dry mix		
1.	Verapamil hydrochloride	240.00
2.	Sodium alginate	180.00
3.	Microcrystalline cellulose	169.00
4.	Polyvinyl pyrrolidone K30 (PVP K30)	33.00
5.	Colloidal silicon dioxide	5.00
Lubrication		
6.	Magnesium stearate	3.00
Total		360.00
Film Coating		
7.	Opadry 04F86549 Brown	10.00
8.	Purified water	q. s.
Total		370.00

- 5 (1) Verapamil hydrochloride was sifted and mixed with sodium alginate and microcrystalline cellulose to form uniform blend with Povidone K30 and colloidal silicon.
- (2) The blend obtained above was passed through twin screw extruder maintained at a temperature about 30°C to 120°C and the granules formed were lubricated with magnesium stearate.
- (3) The granules obtained were compressed to form tablets which were finally film coated.

Example 11

Sr. No.	Ingredients	Qty (mg /tab)
	Intragranulation	
1.	Metformin Hydrochloride	500.0
2.	Microcrystalline cellulose	100.0
3.	Hypromellose (HPMC K 100 M)	150.0
4.	Carboxy Methyl cellulose sodium	125.0
5.	Colloidal silicon Dioxide	3.0
	Intragranular lubrication	
6.	Magnesium Stearate	0.80
	Extragranulation	
7.	Colloidal silicon Dioxide	4.0
8.	Microcrystalline cellulose	163.2
	Lubrication	
9.	Magnesium Stearate	4.0
	Total	1050.0

- 5 (1) Metformin Hydrochloride was sifted and mixed with pre-sifted quantities of microcrystalline cellulose, hypromellose, carboxymethyl cellulose sodium and colloidal silicon dioxide to form a uniform blend.
- (2) The above blend was lubricated with magnesium stearate and granulated in twin screw extruder.
- 10 (3) Rest quantity of colloidal silicon dioxide and microcrystalline cellulose was added followed by magnesium stearate.
- (4) The granules obtained above were finally compressed into tablets.

Example 12

Sr. No.	Ingredients	Qty (mg /tab)
	Intragranulation	
1.	Pseudoephedrine hydrochloride	120.00
2.	Lactose monohydrate	34.50
3.	Hypromellose (HPMC K4M)	85.00
4.	Hypromellose (HPMC K15M)	95.00
5.	Colloidal silicon dioxide	1.50
	Intragranular lubrication	
6.	Magnesium Stearate	0.50
	Lubrication	
7.	Talc	2.00
8.	Colloidal silicon dioxide	1.50
9.	Magnesium stearate	3.00
	Total	343.0

- (1) Pseudoephedrine hydrochloride was sifted and mixed with pre-sifted quantities of lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, colloidal silicon dioxide to form uniform blend followed by lubrication with magnesium stearate.
- (2) The above blend was granulated in twin screw extruder to form granules followed by addition of talc and rest quantities of colloidal silicon dioxide and magnesium stearate.
- (3) The granules obtained above were finally compressed into tablets.

45

Example 13

Sr. No.	Ingredients	Qty (mg /tab)
	Premix	
1.	Felodipine	2.50
2.	Lactose monohydrate	25.20
3.	Microcrystalline cellulose	51.60
4.	Propyl Gallate	0.067
5.	Povidone K-30	7.35
6.	Hydroxypropylmethylcellulose E 50 (HPMC E 50)	55.00
	Blending & Lubrication	
7.	Hydroxypropylmethylcellulose E 50 (HPMC E 50)	55.00
8.	Colloidal silicon dioxide	1.45
9.	Microcrystalline cellulose	8.00
10.	Magnesium stearate	0.833
	Total	207.00
	Coating	
11.	Hydroxypropylmethylcellulose 6 cps (HPMC 6 cps)	6.66
12.	Propylene glycol	1.165
13.	Red oxide of iron	0.01
14.	Ferric oxide yellow	0.007
15.	Titanium dioxide	0.435
16.	Talc	1.008
17.	Purified water	q. s.
	Total	216.00

- (1) Felodipine was sifted and mixed with pre-sifted quantities of lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, propyl gallate, Povidone K 30, and HPMC E 50 to form uniform blend.
- (2) The above blend was granulated in twin screw extruder maintained at a temperature about 30°C to 120°C to form granules followed by mixing with HPMC E 50, colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose and magnesium stearate.
- (3) The granules obtained above were finally compressed into tablets and finally coated.

10

Example 14

Sr. No.	INGREDIENTS	Qty/tab (mg)
1.	Paracetamol	80.00
2.	Eudragit E 100	40.00
3.	Stearic acid	5.00
4.	Tartaric acid	5.00
	Blending & Lubrication	
5.	Sorbitol	50.00
6.	Mannitol	229.25
7.	Crospovidone	22.50
8.	FD&C colourants	0.50
9.	Strawberry flavour	3.00
10.	Xylitol	5.00
11.	Sucralose	3.00
12.	Magnesium stearate	6.75
	Total	450.00

(1) Paracetamol was sifted & mixed together with Eudragit E 100, stearic acid and tartaric acid in a mixer.

(2) The contents obtained in (1) were subjected to hot melt extrusion (HME) wherein the melting temperature for the extrusion process ranges from 80 to 140° C, with the molten mass
5 thus obtained was collected on a conveyor where it was cooled to form extrudates and these extrudates on further milling were converted into granules which was followed by addition of sorbitol, Mannitol, crospovidone, xylitol, sucralose, strawberry flavour, FD&C colourant and further lubricated with magnesium stearate.

(3) The granules obtained in (2) were compressed into tablets.

10

It will be readily apparent to one skilled in the art that varying substitutions and modifications may be made to the invention disclosed herein without departing from the spirit of the invention. Thus, it should be understood that although the present invention has been specifically disclosed by the preferred embodiments and optional features, modification and variation of the concepts
15 herein disclosed may be resorted to by those skilled in the art, and such modifications and variations are considered to be falling within the scope of the invention.

It is to be understood that the phraseology and terminology used herein is for the purpose of description and should not be regarded as limiting. The use of "including," "comprising," or "having" and variations thereof herein is meant to encompass the items listed thereafter and
20 equivalents thereof as well as additional items.

It must be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an" and "the" include plural references unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a polymer" includes a single polymer as well as two or more different polymers; reference to a "plasticizer" refers to a single plasticizer or to combinations of two or
25 more plasticizer, and the like.

CLAIMS

- 5 1. A pharmaceutical composition comprising a solid unit dosage form comprising: one or more of pharmaceutically active ingredients selected from paracetamol, olanzapine, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipine, ezetimibe, fenofibrate, voriconazole, topotecan, artesunate, amodiaquine, guggulosterone, ramipril, telmisartan, tibolone, tacrolimus, valacyclovir, valgancyclovir, estradiol, trenbolone, efavirenz, metformin, pseudoephedrine,
- 10 verapamil, felodipine, valproic acid/sodium valproate, mesalamine, hydrochlorothiazide, levosulpiride, nelfinavir, cefixime and cefpodoxime proxetil in combination with a water insoluble polymer and/or a water soluble polymer.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the ratio of the weight of
- 15 the pharmaceutically active ingredient(s) to the weight of the polymer(s) is from 1:0.5 to 1:6.
3. A pharmaceutical composition according to claim 1 or 2, wherein the pharmaceutically active ingredient(s) is respectively dispersed in, or dissolved in, the polymer(s).
- 20 4. A pharmaceutical composition according to claim 3, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipients is dispersed in, or dissolved in, the polymers.
5. A pharmaceutical composition according to claim 2, 3 or 4, which is obtainable by hot melt extruding said pharmaceutically active ingredient(s) with the polymer(s).
- 25 6. A pharmaceutical composition according to claim 2, 3 or 4, which is obtainable by heating the polymer(s) to soften it, without melting it, and mixing the or active ingredient(s) with polymer(s) to form granules of the or each active ingredient(s) dispersed in the polymer(s).
- 30 7. A process for making a pharmaceutical composition as defined in any one of claims 1 to 5, comprising hot melt extruding at least one of the pharmaceutically active ingredients with the

polymer(s) to form an extrudate, then formulating the extrudate into a pharmaceutical composition.

8. A process according to claim 7, wherein the pharmaceutically active material(s) is mixed
5 with the water soluble polymer and/or a water insoluble polymer prior the hot melt extrusion step.

9. A process according to claim 7 or 8, comprising preparing a substantially homogeneous melt of the pharmaceutically active ingredient(s), the polymer(s) and optionally one or more
10 pharmaceutically acceptable excipients, extruding the melt, and cooling the melt until it solidifies.

10. A process according to claim 9, wherein the melt is formed at a temperature from substantially 50° C to substantially 200° C.

15

11. A process according to claim 7 or 8, wherein the or each active pharmaceutical ingredient, the polymer, and, optionally, one or more pharmaceutically acceptable excipients are processed to form a powder blend which is transferred through the heated barrel of the extruder, whereby the powder blend melts and a molten solution product is formed, which is allowed to
20 cool to form an extrudate.

12. A process according to claim 11, comprising formulating the cooled extrudate into a desired pharmaceutical dosage form.

25 13. A process according to any one of claims 7 to 12, wherein the pharmaceutically active ingredient is selected from one or more of paracetamol, olanzapine, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipine, ezetimibe, fenofibrate, voriconazole, topotecan, artesunate, amodiaquine, guggulosterone, ramipril, telmisartan, tibolone, tacrolimus, valacyclovir, valgancyclovir, estradiol, trenbolone and efavirenz.

30

SD

14. A process for making a pharmaceutical composition as defined in any one of claims 1 to 4 or 6, comprising heating the polymer(s) to soften it, without melting it, and mixing the active ingredient(s) with polymer(s), to form granules of the or each active ingredient dispersed in the or each polymer.

5

15. A process according to claim 14, wherein the temperature is in the range 30°C to 120°C.

16. A process according to claim 14 or 15, further comprising allowing the granules to cool, then formulating them into a desired pharmaceutical dosage form.

10

17. A process according to claim 13, 14 or 15, wherein the pharmaceutically active ingredient is selected from one or more of efavirenz, metformin, pseudoephedrine, verapamil, felodipine, valproic acid/sodium valproate, mesalamine, hydrochlorothiazide, levosulpiride, nelfinavir, cefixime and cefpodoxime proxetil.

15

18. A pharmaceutical dosage form made according to the process of any one of claims 7 to 17, in the form of a tablet or capsule.

51

FORMA DE DOSIS FARMACEUTICA SOLIDA

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona a una composición
5 farmacéutica extruida en masa fundida en caliente la cual
comprende un ingrediente activo farmacéutico dispersado como
partículas finas en un polímero soluble o insoluble en agua o
una combinación de los dos polímeros y el método de
preparación de los mismos.

10

Antecedentes de la Invención

Las formulaciones farmacéuticas comprendidas de
compuestos activos fina y homogéneamente dispersados en uno o
más portadores poliméricos han sido descritas como
dispersiones sólidas, soluciones de vidrio, dispersiones
15 moleculares y soluciones sólidas. El término dispersión sólida
ha sido usado como un término general para describir las
preparaciones farmacéuticas en las cuales el compuesto activo
es dispersado en un portador de excipiente inerte en un
intervalo de tamaño a partir del grueso a fino. Solución de
20 vidrio, dispersión molecular, y solución sólida se refieren
específicamente a preparaciones en las cuales las formas
amorphas de un compuesto activo cristalino son formadas in situ
y dispersadas dentro de la matriz de polímero durante el
proceso de extrusión de masa fundida en caliente.

25

Muchos investigadores han producido tales

preparaciones con varios compuestos activos y portadores poliméricos usando técnicas de extrusión de masa fundida en caliente. Rosenberg y Breitenbach han producido soluciones sólidas por extrusión de masa fundida de la sustancia activa en una forma no iónica junto con una sal y un polímero, tal como polivinilpirrolidona (PVP por sus siglas en inglés), copolímero de vinilpirrolidinona/vinilacetato (PVPVA por sus siglas en inglés), o una hidroxialquilcelulosa. Six et al, Brewster et al, Baert et al, y Verreck et al han producido dispersiones sólidas de itraconazol con proporciones de disolución mejoradas por extrusión de masa fundida en caliente con varios portadores poliméricos incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit E100, PVPVA, y una combinación de Eudragit E100 y PVPVA. Forster et al, producen soluciones de vidrio amorfas con los fármacos solubles deficientemente en agua indometacina, nifedipina y tolbutamida en PVP y PVPVA lo cual demuestra la disolución mejorada comparada con las formas cristalinas. En este artículo, es también observado que después del almacenamiento de los extruídos en 25°C y 75% de humedad relativa solamente composiciones que contienen indometacina y polímero en una proporción uno a uno permanecen completamente amorfas. Las formulaciones de los fármacos y formulaciones restantes con concentración incrementada de indometacina muestran recristalización en almacenamiento. Esta recristalización es

mostrada para disminuir significativamente la proporción de disolución del activo. Debe ser también notado que los estudios de estabilidad no son realizados en temperaturas elevadas en este estudio. Puede ser esperado que las

5 temperaturas elevadas puedan incrementar la ocurrencia y grado de recristalización. La referencia previa revela la inestabilidad inherente de las dispersiones amorfas producidas por técnicas de extrusión de masa fundida en caliente. Aunque muchos artículos demuestran la producción de dispersiones

10 sólidas amorfas y la mejora resultante de proporción de disolución de fármacos, muy pocos discuten la estabilidad de tales preparaciones en almacenamiento. A partir del trabajo de Foster et al. y el entendimiento de la termodinámica de los sistemas amorfos, puede ser concluido que la recristalización

15 de las formulaciones de dispersión sólidas amorfas en almacenamiento es un problema común. El estado amorfo es termodinámicamente metaestable, y por lo tanto es esperado que los compuestos amorfos asumirán una conformación cristalina estable con el tiempo, así como también en respuesta a las

20 perturbaciones tales como elevaciones en temperatura y exposición a la humedad. En una formulación extruída, las partículas de fármacos amorfos se aglomerarán y cristalizarán con tiempo de almacenamiento incrementado, temperatura elevada, o exposición a la humedad, esencialmente precipitando

25 a partir del portador. Esta progresión hacia la separación de

fases durante el almacenamiento resulta en perfil de disolución dependiente al tiempo. Un cambio en la proporción de disolución con el tiempo descarta la comercialización exitosa de un producto farmacéutico.

5 La dificultad para producir dispersiones amorfas de fase sencilla estable de alta carga de fármaco puede ser vista a partir de las referencias como aquellas dadas anteriormente. La aparición de una segunda fase del compuesto activo en procesamiento o en almacenamiento puede resultar en
10 un perfil de disolución bifásico dependiente a tiempo, y puede por lo tanto no ser considerado como una preparación farmacéutica aceptable.

Aunque ha habido muchos reportes de producción exitosa de dispersiones sólidas por extrusión de masa fundida
15 en caliente que muestran las proporciones de disolución mejoradas de fármacos solubles deficientemente en agua, la ausencia de numerosos productos vendidos en base a esta tecnología es evidencia de que los problemas de estabilidad permanecen como un obstáculo principal para la
20 comercialización exitosa de tal preparación farmacéutica.

Hay varios métodos bien conocidos en la literatura farmacéutica para producir partículas de fármacos finas en el intervalo de tamaño micro o nanómetro. Estos métodos pueden ser divididos en tres categorías primarias: (1) micronización
25 mecánica (2) la separación de fases en base a soluciones y (3)

técnicas de congelamiento rápido.

Hay muchos procesos de separación de fases a base de soluciones documentados en la literatura farmacéutica para producir partículas de fármacos de tamaño micro y nano.

- 5 Algunos de los procesos conocidos más comúnmente son secado por aspersión, emulsificación/evaporación, extracción de solventes, y coacervación de complejo. Algunos de los procesos conocidos menos son, para la seguridad de brevedad, listados posteriormente junto con sus referencias de ilustración
- 10 respectivas: a) precipitación de antisolvente de gas (GAS)-(27) y solicitud W09003782, patente Europea EP0437451; b) precipitación con un antisolvente comprimido (PCA)-(28) y la solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,874,029; c) un sistema de extracción de solvente de aerosol
- 15 (ASES) - (29); d) precipitación evaporativa en solución acuosa (EPAS) -(30) solicitud de patente de los Estados Unidos de Norteamérica 20040067251; e) antisolvente supercrítico (SAS) - (31); f) dispersión incrementada en solución por fluidos supercríticos (SEDS por sus siglas en inglés)- (32); g)
- 20 expansión rápida de soluciones supercríticas a acuosas (RESAS por sus siglas en inglés) -(33); y h) precipitación antisolvente. Las técnicas de congelamiento para producir partículas de fármacos micro o nano dimensionadas son enlistadas posteriormente a lo largo de las referencias de
- 25 ilustración respectivas: a) congelamiento por aspersión en

líquido (SFL por sus siglas en inglés) - (34) solicitud WO02060411, Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica 2003054042; y b) congelamiento ultra rápido (URF por sus siglas en inglés)- (35). Debe ser notado que las

5 partículas de fármacos finos producidas por la separación de fases a base de solución o técnicas de congelamiento rápidas son con frecuencia amorfas en naturaleza. Estas partículas amorfas pueden ser estabilizadas por formación de complejo o recubrimiento durante el proceso de producción con uno o más

10 portadores excipientes los cuales tienen altos puntos de fusión o temperaturas de transición de vidrio. Las partículas de fármacos finos amorfas estabilizadas pueden ser formuladas en la presente preparación en la misma forma como las partículas de fármacos finos cristalinos. El alto esfuerzo

15 cortante del proceso de extrusión de masa fundida en caliente desagregará efectivamente y dispersará las partículas de fármacos amorfas (similarmenete para ser agregadas antes de la extrusión debido a la alta energía superficial) en el portador de estabilización y no solubilización por lo mismo separando

20 las partículas agregadas en las partículas primarias que son estabilizadas contra la agregación y aglomeración en procesamiento y almacenamiento por el sistema portador. El sistema excipiente con el cual las partículas de fármaco amorfas se forman en complejos o recubren evitarán la

25 recristalización durante la extrusión de masa fundida en

caliente y el almacenamiento de los dominios de las partículas que contienen fármaco amorfo que son dispersados en la matriz portadora de estabilización y no solubilización. El beneficio de esta forma de una dispersión amorfa comparada con una
5 dispersión amorfa tradicional es que la formación de las partículas de fármaco amorfas finas no es dependiente a la capacidad de solubilidad del fármaco en el sistema portador, ya que las partículas de fármacos amorfas no son formadas in situ por la solubilización de las partículas de fármacos
10 cristalinas por el sistema portador.

Se ha reportado que las partículas de fármacos finas producidas por procesos tales como aquellos enlistados anteriormente exhiben alta energía superficial resultando en fuerzas cohesivas fuertes entre las partículas. Es conocido
15 que los polvos de partículas finas tienen la probabilidad de agregarse ya que la fuerza de desunión es dependiente a la masa de partículas la cual es pequeña en el caso de las partículas finas. Las fuerzas de cohesión entre las partículas finas individuales son por lo tanto más grandes que las
20 fuerzas de desunión, y de esta forma los agregados de partículas se forman, aquí el grado de agregación es incrementado ya que se reduce el tamaño de la partícula.

La agregación de las partículas finas resulta en un incremento en el tamaño de partículas aparente,
25 consecuentemente, la reducción del tamaño de partículas es

algo negado. Con el fin de lograr el beneficio total de la reducción de tamaño de partícula, es decir, proporción de disolución acelerada, los agregados deben ser reducidos a partículas individuales cuando se dosifican.

5 La aglomeración de partículas con almacenamiento también provoca un incremento en tamaño de partículas aparente, y una disminución correspondiente en la proporción de disolución. En la producción de una forma de dosis sólida ideal la cual contiene partículas finas de fármacos, los
10 agregados pueden ser separados y estabilizados como partículas individuales por un sistema portador durante el procesamiento. El sistema portador puede también funcionar para impedir el agregamiento de partículas y la aglomeración en almacenamiento en condiciones de temperatura ambiente y acelerada y
15 condiciones de humedad.

Los ejemplos de la técnica anterior tales como aquellos mencionados anteriormente demuestran la necesidad continua para las propiedades ventajosas de la presente invención para el suministro del fármaco a partir de una
20 composición extruída de masa fundida en caliente la cual comprende las partículas de fármaco finas.

La solicitud WO 02/35991 describe un proceso para producir gránulos esferonizados por extrusión de masa fundida en caliente y esferonización.

25 La solicitud WO 97/49384 describe las formulaciones.

farmacéuticas las cuales comprenden una mezcla extruible de masa fundida en caliente de un compuesto terapéutico y un óxido de polietileno de alto peso molecular (PEO por sus siglas en inglés) opcionalmente el cual contiene polietilenglicol como un plastificante.

La solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica US2004253314 describe formulaciones de extrusión de masa fundida las cuales comprenden un ingrediente farmacéutico activo y un copolímero de metacrilato comprendido de 40 a 75% en peso de ésteres alquilo de C₁₋₄ copolimerizados radicalmente de ácido acrílico o de ácido metacrílico.

La Patente Europea EP1663182 describe las formas de dosis farmacéuticas sólidas las cuales comprenden una dispersión sólida de por lo menos un inhibidor de proteasa de VIH, por lo menos un polímero soluble en agua aceptable farmacéuticamente y por lo menos un tensioactivo aceptable farmacéuticamente en donde el polímero soluble en agua tiene una T_g (temperatura de transición de vidrio) de por lo menos aproximadamente 50°C.

La solicitud WO2007068614 describe una composición farmacéutica la cual contiene una suspensión sólida preparada por un ácido isobutírico de extrusión de masa fundida en caliente (2R,3S,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3, 4-bis-isobutiriloxi-tetrahydro-furan-2-ilmetil éster; sal de clorhidrato (I) y un copolímero de bloque

polietilenglicol (PEG)/polipropilenglicol (PPG) para la terapia del virus de hepatitis C (HCV por sus siglas en inglés).

La solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica US20070071813 describe un proceso para preparar una composición de tableta farmacéutica en donde un ingrediente farmacéutico activo y un poloxamero soluble en agua son procesados por extrusión de masa fundida en caliente antes del mezclado con otros ingredientes.

10

Breve Descripción de la Invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar alta carga de fármaco de partículas de fármaco finas, preferentemente en una composición oral la cual comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos.

15

Otro objeto de la presente invención es proporcionar las formulaciones farmacéuticas comprendidas de compuestos activos fina y homogéneamente dispersados en uno o más portadores poliméricos que son producidos por técnicas de extrusión de masa fundida en caliente.

20

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica con facilidad de fabricación.

25

La presente invención maneja el problema de inestabilidad física de las dispersiones sólidas tradicionales y el perfil de liberación de fármaco dependiente a tiempo resultante por dispersión, por medio de extrusión de masa

fundida en caliente, partículas de fármaco finas en un estado cristalino estable termodinámicamente, o en un estado amorfo estabilizado en un portador polimérico el cual actuará para separar y aislar las partículas de fármaco individuales, de esta forma previniendo la agregación y aglomeración durante el procesamiento y en almacenamiento.

De acuerdo a un aspecto de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica extruida en masa fundida en caliente la cual comprende uno o más ingredientes farmacéuticos activos y por lo menos un polímero soluble o insoluble en agua o combinación del mismo y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente opcionales.

Donde sea apropiado, cada ingrediente puede ser proporcionado como la base libre de o como su sal aceptable farmacéuticamente, solvato aceptable farmacéuticamente, enantiómero aceptable farmacéuticamente, derivado aceptable farmacéuticamente, polimorfo aceptable farmacéuticamente o profármaco aceptable farmacéuticamente.

La composición farmacéutica extruida en masa fundida en caliente es proporcionada preferentemente como una composición farmacéutica oral sólida.

De acuerdo a un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un proceso de fabricación de la composición farmacéutica por extrusión de la masa fundida en caliente de uno o más ingredientes farmacéuticos activos y por

lo menos un polímero soluble o insoluble en agua o una combinación de los mismos y uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente opcionales.

De acuerdo a un tercer aspecto de la invención, se
5 proporciona un proceso de extrusión de masa fundida para fabricar la composición farmacéutica oral sólida por fusión de uno o más ingredientes activos farmacéuticamente con o sin por lo menos un polímero soluble o insoluble de agua, en donde un componente se fundirá y el otro componente se dispersará en la
10 masa fundida de esta manera formando una solución sólida/vidrio y/o suspensión.

El mezclado de los componentes puede tomar lugar antes, durante o después de la formación de masa fundida.

El ingrediente farmacéutico activo es seleccionado
15 preferentemente de uno o más de paracetamol, olanzapina, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipina, ezetimiba, fenofibrato, voriconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, tacrolimus, valaciclovir, valganciclovir, estradiol,
20 trenbolona, efavirenz, metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina, ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorotiazida, levosulpirida, nelfinavir, cefixima y cefpodoxima proxetil.

Será apreciado que cada uno de los materiales
25 activos mencionados en el párrafo precedente pueden ser

proporcionados, donde sea apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente, un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente del mismo. De esta forma, en toda esta especificación, referencias a un material activo pueden, por lo tanto, ser leídas como que incluyen, donde sea apropiado, la base libre, o en la forma de sal aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente, un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

Como se discute anteriormente y posteriormente en la presente, se ha encontrado sorprendentemente que la presente invención puede ser formulada para lograr una forma de dosis ventajosa la cual comprende partículas de fármaco finas por dispersar las partículas de fármaco finas en un estado cristalino termodinámicamente estable, o en un estado amorfo estabilizado en un portador polimérico el cual separará y aislará las partículas de fármaco individuales por medio de extrusión de masa fundida en caliente, de esta forma evitando

la agregación y aglomeración durante el procesamiento y en almacenamiento.

La forma de dosis de acuerdo a la presente invención se caracteriza por excelente estabilidad y en particular, exhiben alta resistencia contra la recristalización o descomposición de los ingredientes activos.

Adecuadamente, las formulaciones de acuerdo a la invención son presentadas en forma de dosis sólida, convenientemente en una forma de dosis unitaria, e incluyen la forma de dosis adecuadas para administración oral y/o bucal.

Las formas de dosis sólidas de acuerdo a la presente invención están preferentemente en la forma de tabletas pero otras dosis convencionales tales como polvos, gránulos, cápsulas y bolsitas pueden ser proporcionados.

Una formulación preferida de acuerdo a la invención está en forma de dosis de tabletas en donde uno o más ingredientes activos farmacéuticos es combinado con uno o más polímeros insolubles en agua o solubles en agua o una combinación de los mismos, y además uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente opcionales.

De acuerdo a la presente invención, los ingredientes activos farmacéuticamente pueden ser seleccionados de, pero no se limitan a, analgésicos, anti-inflamatorios, descongestionantes, hormonas, fármacos anticáncer, antimalaria, antifúngicos, antisicopáticos, antivirales,

inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de Angiotensina II, inhibidores de HMG-Co reductasa, agentes anti-hiperlipidémicos, fármacos inmunosupresivos, agentes antiplaquetas, esteroides, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, o sus sales aceptables farmacéuticamente, solvatos aceptables farmacéuticamente, enantiómeros aceptables farmacéuticamente, derivados aceptables farmacéuticamente, polimorfos aceptables farmacéuticamente o profármacos aceptables farmacéuticamente y/o una combinación de los mismos.

Preferentemente, los ingredientes activos farmacéuticamente de la presente invención pueden ser seleccionados de, pero no se limitan a paracetamol, olanzapina, valsartan, clopidogrel, atorvastatina, simvastatin, amlopidina, ezetimiba, fenofibrato, voriconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, guggulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, tacrolimus, valaciclovir, valganciclovir, estradiol, trenbolona, efavirenz, metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina, ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorotiazida, levosulpirida, nelfinavir, cefixima y cefpodoxima proxetil.

Una formulación de tableta es la forma de dosis oral sólida preferida debido a su mayor estabilidad, menos riesgo de interacción química entre los diferentes medicamentos, volumen más pequeño, dosis exacta, y facilidad de producción.

66

De acuerdo a una modalidad preferida, la invención puede ser procesada a través de la técnica de extrusión de masa fundida en caliente la cual implica la extrusión de masa fundida en caliente de uno o más ingredientes activos farmacéuticos con uno o más polímeros solubles o insolubles en agua una combinación de los mismos.

El proceso de extrusión de masa fundida es especialmente preferido para uso con paracetamol, olanzapina, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipina, ezetimiba, fenofibrato, voriconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, tacrolimus, valaciclovir, valganciclovir, estradiol, trenbolona y efavirenz.

En términos generales, el proceso de extrusión de masa fundida en caliente es realizada en los extrusores convencionales como es conocido para una persona experta en la técnica.

El proceso de extrusión de masa fundida comprende las etapas de preparar una masa fundida homogénea de uno o más fármacos, el polímero y los excipientes, y enfriar la masa fundida hasta que solidifica. "Masa fundida" significa una transición en un líquido o estado de caucho en la cual es posible para que un componente sea embebido homogéneamente en el otro.

Típicamente, un componente se fundirá y los otros

componentes se disolverán en la masa fundida de esta forma formando una solución. La fundición usualmente implica calentar arriba del punto de ablandamiento del polímero. La preparación de la masa fundida tomar lugar en una variedad de
5 formas. El mezclado de los componentes puede tomar lugar antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes pueden ser mezclados primero y entonces extruídos fundidos o ser mezclados simultáneamente y se extruyen en masa fundida. Usualmente, la masa fundida es
10 homogenizada con el fin de dispersar los ingredientes activos eficientemente. También, puede ser conveniente primero fundir el polímero y entonces mezclar en y homogenizar los ingredientes activos.

Usualmente, la temperatura de fusión está en el
15 intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 200°C, preferentemente de aproximadamente 80°C a aproximadamente 180°C, más preferido de aproximadamente 90°C a aproximadamente 150°C.

Los extrusores adecuados incluyen extrusores de
20 tornillo sencillo, extrusores de tornillo intermalla u otros extrusores de multitornillo, preferentemente extrusores de tornillo girado, los cuales pueden co-girados o contra girados y, opcionalmente, ser equipado con discos de amasado. Será apreciado que las temperaturas de trabajo serán también
25 determinados por el tipo de extrusor o el tipo de

configuración dentro del extrusor que es usado.

Los extruídos pueden estar en la forma de perlas, granulados, tubo, cadena o cilindro y estos pueden ser además procesados en cualquier forma deseada.

5 El término "extruído" como se usa en la presente se refiere a soluciones de producto sólido, dispersiones sólidas y soluciones de vidrio de uno o más fármacos con uno o más polímeros y opcionalmente excipientes aceptables farmacéuticamente.

10 De acuerdo a una modalidad preferida, una mezcla de polvo de uno o más fármacos activos y polímeros y opcionalmente excipientes farmacéuticos es transferida por tornillo de girado de un extrusor de tornillo sencillo a través del barreno caliente de un extrusor de tornillo a
15 través del barreno caliente de un extrusor donde la mezcla de polvo se funde y se recolecta el producto de solución fundida en un transportador donde se permite enfriar para formar un extruído. El conformado del extruído puede ser realizado convenientemente por un calendario con dos rodillos de contra
20 girado con depresión mutua de acoplamiento en su superficie.

Un intervalo amplio de formas de tabletas pueden ser logradas por usar rodillos con diferentes formas de depresiones. Alternativamente, el extruído es cortado en piezas después de la solidificación y pueden ser además
25 procesados en formas de dosis adecuadas. Más preferentemente

los extruídos de esta forma obtenidos finalmente del proceso anterior son entonces molinos y molidos a gránulos por el medio conocido para la persona experta en la técnica.

Además, la extrusión de masa fundida en caliente es
5 un proceso de fabricación de un solo reactor, rápido, continuo, sin requerir el secado adicional o etapas de proceso discontinuas: proporciona poca exposición térmica de activos permite el procesamiento de activos sensibles a calor; las temperaturas de proceso pueden ser reducidas por la adición de
10 plastificantes; inversión comparativamente más baja para equipo como contra otros procesos. El proceso entero es anhidro y la mezcla intensa y agitación de la mezcla de polvo que ocurren durante el procesamiento contribuyen a un extruído muy homogéneo.

15 En un aspecto, la modalidad preferida de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más ingredientes activos farmacéuticos, uno o más polímeros solubles en agua o insolubles en agua los cuales son extruídos fundidos por el proceso como se describe anteriormente, donde una mezcla de
20 polvo de uno o más de los ingredientes activos farmacéuticos o sus sales aceptables farmacéuticamente, solvatos aceptables farmacéuticamente, enantiómeros aceptables farmacéuticamente, derivados aceptables farmacéuticamente, polimorfos aceptables farmacéuticamente o profármacos aceptables farmacéuticamente y
25 otros excipientes los cuales pueden comprender agentes de

70

volumen adecuados y saborizantes. Estos son procesados para formar una mezcla de polvo la cual es transferida a través del barril caliente del extrusor, donde la mezcla de polvo se funde y el producto de solución fundida es recolectado en un transportador donde se permite enfriar y formar un extruído.

Alternativamente, el extruído es cortado en piezas después de la solidificación y puede ser además procesado en formas de dosis adecuadas. Más preferentemente los extruídos de esta forma finalmente obtenidos a partir del proceso anterior son entonces molidos y triturados a gránulos por medios conocidos para una persona experta en la técnica.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, el valsartan con uno o más polímeros insolubles en agua son extruídos fundidos por el proceso como se describe en la presente, para producir una mezcla de polvo de valsartan y uno o más excipientes solubles en agua y otros opcionales, los cuales pueden comprender agentes de volumen adecuados, plastificante y saborizantes. Como se discute anteriormente, el valsartan puede ser proporcionado, donde sea apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente, un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente

del mismo.

En otra modalidad particularmente preferida de la invención, clopidrogel con uno o más polímeros insolubles en agua y/o uno o más polímeros solubles en agua son extruídos fundidos por el proceso como se describe en la presente, para producir una mezcla de polvo de clopidrogel y uno o más polímeros solubles y/o insolubles en agua y otros excipientes opcionales, los cuales pueden comprender agentes de volumen adecuados, plastificante y saborizantes. Como se discute anteriormente, el clopidogrel puede ser proporcionado, donde sea apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente, un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente del mismo.

En otra modalidad particularmente preferida de la invención, el efavirenz con uno o más polímeros solubles en agua son extruídos fundidos por el proceso como se describe en la presente, para producir una mezcla de polvo de efavirenz y uno o más polímeros solubles en agua y otros excipientes opcionales, los cuales pueden comprender agentes de volumen adecuados, plastificante y saborizantes. Como se discute anteriormente, el efavirenz puede ser proporcionado, donde sea

apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal
aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable
farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente,
un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo
5 aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable
farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente
del mismo.

En otra modalidad particularmente preferida de la
invención, la olanzapina con uno o más polímeros solubles en
10 agua son extruídos fundidos por el proceso como se describe en
la presente, para producir una mezcla de polvo de olanzapina y
uno o más polímeros solubles en agua y otros excipientes
opcionales, los cuales pueden comprender agentes de volumen
adecuados, plastificante y saborizantes. Como se discute
15 anteriormente, la olanzapina puede ser proporcionada, donde
sea apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal
aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable
farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente,
un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo
20 aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable
farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente
del mismo.

En otra modalidad particularmente preferida de la
invención, el voriconazol con uno o más polímeros solubles en
25 agua son extruídos fundidos por el proceso como se describe en

la presente, para producir una mezcla de polvo de voriconazol y uno o más polímeros solubles en agua y otros excipientes opcionales, los cuales pueden comprender agentes de volumen adecuados, plastificante y saborizantes. Como se discute
5 anteriormente, el voriconazol puede ser proporcionado, donde sea apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente, un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo
10 aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente del mismo.

En otra modalidad particularmente preferida de la invención, el valganciclovir con uno o más polímeros solubles
15 en agua y/o uno o más polímeros insolubles en agua son extruídos fundidos por el proceso como se describe en la presente, para producir una mezcla en polvo de valganciclovir y uno o más polímeros solubles en agua y/o uno o más polímeros insolubles en agua y otros excipientes opcionales, los cuales
20 pueden comprender agentes de volumen adecuados, plastificante y saborizantes. Como se discute anteriormente, el valganciclovir puede ser proporcionado, donde sea apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable
25 farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente,

un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente o un profármaco aceptable farmacéuticamente del mismo.

5 Estos son por lo tanto procesados para formar una mezcla en polvo la cual es transferida a través del barril caliente del extrusor donde la mezcla en polvo se funde y el producto de solución fundida es recolectado en un transportador donde se permite enfriar y formar un extruído.

10 Alternativamente, el extruído es cortado en piezas después de la solidificación y puede ser además procesado en formas de dosis adecuadas. Más preferentemente los extruídos de esta forma finalmente obtenidos a partir del proceso anterior son entonces molidos y triturados a gránulos por
15 medios conocidos para una persona experta en la técnica.

 En todavía un proceso alternativo, la presente invención puede además ser permitida para formar gránulos los cuales pueden ser comprimidos para formar tabletas, o los gránulos pueden ser llenados en cápsulas, bolsitas o en una
20 forma de dosis similar.

 Este proceso implica calentar el polímero para suavizarlo, sin fundirlo, y mezclar el ingrediente activo con polímeros, para formar gránulos de o cada ingrediente activo disperso en o en cada polímero. En este proceso alternativo, a
25 diferencia del proceso de extrusión de masa fundida en

75

caliente, el polímero no es fundido para formar un líquido en el cual los ingredientes activos son disueltos o dispersados. En su lugar, el polímero permanece sólido pero es suficientemente suave para permitir a los materiales activos ser mezclados con el mismo y distribuidos en todo el polímero. El proceso puede ser realizado en el mismo tipo de aparato de extrusión como el proceso de extrusión de masa fundido en caliente, excepto que el producto no es extruido a través de la boquilla de extrusión del aparato.

Esto producirá gránulos uniformes y compactos. Será fácilmente conocido por la persona experta en la técnica que el proceso puede ser aplicable a ingredientes activos farmacéuticos como se menciona en toda la especificación. Sin embargo, este proceso es particularmente adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas las cuales comprenden uno o más de metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina, ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorotiazida, levosulpirida, efavirenz, nelfinavir y antibióticos como cefalosporinas, por ejemplo, cefixima, cefpodoxima proxetil.

El verapamil con uno o más polímeros solubles en agua y/o uno o más polímeros insolubles en agua pueden ser producidos por este proceso de granulación caliente. El polímero es suavizado, pero no se calienta para producir una forma líquida, y se mezclan con el verapimil y otros

excipientes opcionales, los cuales pueden comprender agentes de volumen adecuados, plastificante y saborizantes, y se procesa para producir gránulos del verapamil y cualesquiera excipientes dispersados en el polímero. Como se discute
5 anteriormente, el verapamil puede ser proporcionado, donde sea apropiado, como la base libre, o en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente apropiada, un solvato aceptable farmacéuticamente, un enantiómero aceptable farmacéuticamente, un derivado aceptable farmacéuticamente, un polimorfo
10 aceptable farmacéuticamente, un éster aceptable farmacéuticamente, o un profármaco aceptable farmacéuticamente del mismo.

Los polímeros solubles en agua que pueden ser usados, de acuerdo a la presente invención, comprende
15 homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP por sus siglas en inglés), copolímeros de PVP y acetato de vinilo, copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo,
20 dextrinas tales como grados de maltodextrina, ésteres de celulosa y éteres de celulosa, óxidos de polialquileno de alto peso molecular tal como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. El polímero soluble en agua está presente
25 preferentemente en el intervalo en donde la proporción del

fármaco a polímero es 1:0.5 a 1:6.

Los polímeros insolubles en agua que pueden ser usados, de acuerdo a la presente invención, comprenden copolímeros acrílicos, por ejemplo Eudragit E100 ó Eudragit EPO: Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, Acril-Eze (Colorcon Co.); acetato de polivinilo, por ejemplo, Kollicoat SR 30D (BASF Co.); derivados de celulosa tales como etilcelulosa, acetato de celulosa por ejemplo Surelease (Colorcon Co.), Aquacoat ECD y Aquacoat CPD (FMC Co.). El polímero insoluble en agua más preferido es Eudragit E100. El polímero insoluble en agua está presente preferentemente en el intervalo en donde la proporción del fármaco a polímero es 1:1 a 1:6. Adicionalmente, el polímero insoluble de agua puede ser combinado con ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, etc.

Los plastificantes pueden ser incorporados dependiendo del polímero y el requerimiento de proceso. Estos, ventajosamente, cuando se usan en el proceso de extrusión de masa fundida en caliente disminuyen la temperatura de transición de vidrio del polímero. Los plastificantes también ayudan a reducir la viscosidad del polímero fundido y por lo mismo permiten menor temperatura de procesamiento y torque del extrusor durante la extrusión de la masa fundida en caliente. Ejemplos de plastificantes los cuales pueden ser usados en la

presente invención, incluyen, pero no se limitan a, polisorbatos tales como monolaurato de sorbitan (Span 20), monopalmitato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monoisoestearato de sorbitan, plastificantes del tipo de éster de citrato como citrato de trietilo, ftalato de citrato; 5 propilenglicol; glicerina; polietilenglicol (peso molecular bajo y alto); triacetina; sebacato de dibutilo, sebacato de tributilo; dibutiltartrato, ftalato de dibutilo. El plastificante está preferentemente en una cantidad en el 10 intervalo de 0% a 10% al peso del polímero.

La presente invención puede comprender agentes de desintegración los cuales incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón y sodio, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de maíz y 15 almidones modificados, silicatos de calcio, hidroxipropilcelulosa baja substituida. La cantidad de agente desintegrante está preferentemente en el intervalo de 5% a 35% en peso de la composición.

La presente invención puede además comprender 20 agentes de volumen adecuados los cuales incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, incluyendo monosacáridos, polisacáridos, y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, lactosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, maltosa, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol, lactitol y otros agentes de volumen tales como 25 celulosa en polvo, celulosa microcristalina, azúcar purificada

79

y derivados de los mismos. La formulación puede incorporar uno o más de los agentes de volumen anteriores. La cantidad del agente volumen está preferentemente en el intervalo de 15% a 70% en peso de la composición.

5 La presente invención puede además incorporar lubricantes adecuados y glidantes los cuales pueden incluir, pero no se limitan a, ácido esteárico y sus derivados o ésteres como estearato de sodio, estearato de magnesio y estearato de calcio y los ésteres correspondientes tales como

10 fumarato estearilo de sodio; talco y bióxido de silicio coloidal respectivamente. La cantidad de lubricante y/o glidante está preferentemente en el intervalo de 0.25 a 5% en peso de la composición.

De acuerdo a la presente invención, la tableta puede

15 ser recubierta con sello. Preferentemente, la tableta puede ser recubierta en sello y finalmente recubierta con película. La formulación puede ser recubierta con sistemas de mezcla de color Ready (tales como sistemas de mezcla de color Opadry).

De acuerdo a una modalidad, valsartan y uno o más

20 excipientes los cuales incluyen, pero no se limitan a, polímeros (es decir combinación de soluble en agua e insoluble en agua), uno o más plastificantes, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes y glidantes son extruídos a través de la técnica de extrusión de masa fundida en caliente en donde los

25 extruídos son obtenidos los cuales pueden ser moldeados en

conformaciones deseadas que pueden ser llenadas en bolsitas/cápsulas o pueden ser granulados. Alternativamente, los gránulos pueden ser comprimidos en tabletas.

De acuerdo a una segunda modalidad, olanzapina y uno
5 o más excipientes los cuales incluyen, pero no se limitan a, polímeros (es decir soluble en agua), uno o más plastificante, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes y glidantes son extruídos a través de la técnica de extrusión de masa fundida en caliente en donde los extruídos son obtenidos los
10 cuales pueden ser moldeados en formas deseadas que pueden ser llenadas en bolsitas7cápsulas o pueden ser granuladas. Alternativamente, los gránulos pueden ser comprimidos en tabletas.

De acuerdo a una tercera modalidad, voriconazol y
15 uno o más excipientes los cuales incluyen, pero no se limitan a, polímeros (es decir soluble en agua), uno o más plastificantes, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes, y glidantes son extruídos a través de la técnica de extrusión de masa fundida en caliente en donde los
20 extruídos son obtenidos los cuales pueden ser moldeados en formas deseadas que pueden ser llenadas en bolsitas/cápsulas o pueden ser granuladas. Alternativamente, los gránulos pueden ser comprimidos en tabletas.

De acuerdo a una cuarta modalidad, valganciclovir y
25 uno o' más excipientes los cuales incluyen, pero no se limitan

a, polímeros (es decir soluble en agua y/o soluble en agua), uno o más plastificante, uno o más desintegrantes, uno o más lubricantes y glidantes son extruídos a través de la técnica de extrusión de masa fundida en caliente en donde los
5 extruídos son obtenidos los cuales pueden ser moldeados en formas deseadas que pueden ser llenadas en bolsitas/cápsulas o pueden ser granuladas. Alternativamente, los gránulos pueden ser comprimidos en tabletas.

De acuerdo a otro aspecto de la invención, un
10 proceso para hacer una composición farmacéutica la cual comprende calentar uno o más polímeros para suavizarlo, sin fundirlo, y mezclar uno o más ingredientes activos con el polímero para formar los gránulos de los ingredientes activos dispersados en o cada polímero.

15 La temperatura exacta no es crítica. Lo que es importante es que el material activo no se degrade a la temperatura usada, y que el extrusor sea capaz de procesar el material de polímero, en una forma suave, pero sólida, junto con el material activo para proporcionar una dispersión del
20 material activo en el material de polímero. La temperatura activa para este proceso es de 30°C a 120°C.

De acuerdo con este aspecto de la invención, es posible obtener gránulos uniformes y compactos. Los gránulos como se obtienen en esta forma pueden ser además mezclados,
25 tamizados, colados y comprimidos en una sola tableta o pueden

ser llenados en cápsulas o bolsitas o los gránulos pueden ser administrados directamente. La tableta puede ser recubierta con sello y/o recubierta con película.

Alternativamente, en una forma de dosis farmacéutica adecuada la cual comprende dos activos, de acuerdo a la presente invención, la o cada gránulos (que comprenden los activos individuales) como se obtiene anteriormente puede ser comprimidos individualmente en dos tabletas y finalmente compactados y comprimidos en una tableta bicapa. La tableta puede ser recubierta con sello y finalmente recubierta con película.

La formulación puede ser recubierta con sistemas de mezclas de color Ready (tales como sistemas de mezcla de color Opadry).

La administración de la formulación/composición de acuerdo a la presente invención puede estar comprendida para cubrir diferentes formulaciones de dosis unitaria incluyendo suspensiones, cápsulas, tabletas, bolsitas, soluciones, jarabes secos, emulsiones que contienen portadores aceptables farmacéuticamente no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos.

Los siguientes ejemplos para el propósito de ilustración de la invención solamente y no son propuestos en cualquier forma para limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Sr. No.	Ingredientes	cantidad/tableta (mg)
1.	Clorhidrato de valganciclovir	496.30
2.	Kollidon VA-64	450.00
3.	Monolaurato de sorbitan (Span 20)	22.50
	Extragranular	
4.	Celulosa microcristalina	105.20
5.	Crospovidina	20.00
6.	Estearato de magnesio	6.00
	Recubrimiento de película	
7.	Sistema de mezcla de color Ready	15.00
8.	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	1115.00

- (1) El vanganciclovir es tamizado y mezclado junto con una cantidad pequeña de Kollidon VA 64 y Span 20 en un mezclador.
- (2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida en caliente (HME por sus siglas en inglés) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 70 a 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida que es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos

y estos extruídos son además molidos y son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de celulosa microcristalina y crospovidona y además se lubrica con estearato de magnesio.

- 5 (3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con un sistema de mezcla de color fácil.

Ejemplo 2

Sr. No.	Ingredientes	Cant./tableta (mg)
1.	Clorhidrato de valganciclovir	496.30
2.	Eudragit E 100	450.00
3.	Eudragit NE 30D	22.50
	Extragranular	
4	Celulosa microcristalina	105.20
5.	Crospovidona	20.00
6.	Estearilfumarato de sodio	6.00
	Recubrimiento de película	
7.	Sistema de mezcla de color fácil	15.0
8.	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	1115.00

- (1) Se tamiza y se mezcla el valganciclovir junto con una cantidad pequeña de Eudragit E100 y Eudragit NE 30D en

85

un mezclador.

- (2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida en caliente (HME por sus siglas en inglés en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 70 a 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida que es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos y estos extruídos en molido adicional son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de celulosa microcristalina y crospovidona y además lubricados con estearil fumarato de sodio.
- (3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con un sistema de mezcla de color fácil.

Ejemplo 3

Sr. No.	Ingredientes	Cant./tableta (mg)
1	Efavirenz	200.00
2	Kollidon VA-64	200.00
3	Bióxido de silicio coloidal	10.00
	Extragranular	
4	Lactosa	65.00
5	Glicolato de almidón y sodio	20.00

86

6	Estearato de magnesio	5.00
	Recubrimiento de película	
7	Sistema de mezcla de color fácil	15.00
8	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	515.00

5

(1) El efavirenz se tamiza y se mezcla junto con una cantidad pequeña de Kollidon VA 64 y bióxido de silicio coloidal en un mezclador.

10

(2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida (HME) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 70°C a 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos y estos extruídos son además molidos y son convertidos en gránulos lo cual sigue por la adición de lactosa y glicolato de almidón y sodio y además se lubrica con estearato de magnesio.

15

20

(3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con sistema de mezcla de color Ready.

25

Ejemplo 4

Sr. No.	Ingredientes	Cant./tableta (mg)
1	Efavirenz	600.00
2	Kollidon VA-64	600.00
3	Bióxido de silicio coloidal	10.00
	Extragranular	
4	Lactosa	150.00
5	Celulosa microcristalina	150.00
6	Carboximetilcelulosa de sodio	30.00
7	Estearato de magnesio	10.00
	Recubrimiento de película	
8	Sistema de mezcla de color Ready	15.00
9	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	1565.00

- (1) Se tamiza y mezcla el Efavirenz junto con una cantidad pequeña de Kollidon VA 64 y bióxido de silicio coloidal en un mezclador.
- (2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida (HME) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 70 a 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos

y estos extruídos en molido adicional son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de lactosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio y además se lubrica con estearato de magnesio.

(3) Los gránulos obtenidos en (2) son entonces recubiertos con sistema de mezclado de color Ready y finalmente llenados en cápsulas

Ejemplo 5

Sr. No.	Ingredientes	Cant./tableta (mg)
1	Bisulfato de clopidogrel	97.854
2	Kollidon Va 64	195.00
3	Bióxido de silicio coloidal	5.00
4	Atorvastatin cálico	80.00
5	Kollidon Va64	400.00
6	Bióxido de silicio coloidal	5.00
7	Span 20	17.146
8	Manitol SD200	280.00
9	Carbonato de calcio	20.00
10	Hidroxipropilcelulosa (LHPC)	80.00
11	Estearato de calcio	15.00
12	Talco	5.00
	Recubrimiento	

13	Sistema de mezcla de color fácil	15.00
14	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	1015.00

- 5
- (1) El bisulfato de clopidrogel se mezcla con cantidades pretamizadas y precolados de Kollidon VA64 y bióxido de silicio coloidal.
- (2) La atorvastatin cálcica con cantidad pequeña de bióxido de silicio coloidal es tamizada y mezclada
- 10
- junto con Kolidon VA 64 y Span 20 en un mezclador.
- (3) Los contenidos obtenidos en (1) y (2) son sometidos finalmente a extrusión de masa fundida en caliente (HME) separadamente en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión en el intervalo de 70 a
- 15
- 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos y estos extruídos son molidos además y convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de manitol, hidroxipropilcelulosa (LHPC por sus siglas en inglés), carbonato de calcio y talco y además lubricados con estearato de calcio.
- 20
- (4) Los gránulos obtenidos en (3) son comprimidos juntos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con sistema de mezcla de
- 25
- color Ready.

90

Ejemplo 6

Sr. No.	Ingredientes	Cant./tableta (mg)
1	Olanzapina	10.00
2	Kollidon Va-64	20.00
3	Monolaurato de sorbitan (span 20)	0.50
	Extragranular	
4	Celulosa microcristalina	320.50
5	Hidroxipropilcelulosa	45.00
6	Estearato de magnesio	4.00
	Recubrimiento de película	
7	Sistema de mezcla de color fácil	15.00
8	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	415.00

- (1) La olanzapina es tamizada y mezclada junto con una cantidad de Kollidon VA 64 y Span 20 en un mezclador.
- (2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida en caliente (HM) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión en el intervalo de 70 a 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenidos son recolectados donde se enfrían para formar extruídos y estos extruídos con molino adicional son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de

microcristalina celulosa e hidroxipropilcelulosa y además lubricado con estearato de magnesio.

(3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con un sistema de mezcla de color Ready.

Ejemplo 7

Sr. No.	Ingredientes	Cant/tableta (mg)
1	Olanzapina	10.00
2	Eudragit E100	40.00
3	Eudragit NE 30D	2.00
	Extragranular	
4	Celulosa microcristalina	299.00
5	Hidroxipropilcelulosa	45.00
6	Estearato de magnesio	4.00
	Recubrimiento de película	
7	Sistema de mezcla de color fácil	15.00

(1) La Olanzapina es tamizada y mezclada junto con una cantidad pequeña de Eudragit E100 y Eudragit NE 30D en un mezclador.

(2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida en caliente (HME) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 70 a

200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos y estos extruídos en molido adicional son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa y además se lubrica con estearato de magnesio.

(3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con sistema de mezcla de color Ready.

Ejemplo 8

Sr. No.	Ingredientes	Cant./tableta (mg)
1	Olanzapina	10.00
2	Maltodextrina	45.00
3	PEG6000	5.00
	Extragranular	
4	Celulosa microcristalina	291.00
5	Hidroxipropilcelulosa	45.00
6	Estearato de magnesio	4.00
	Recubrimiento de película	
7	Sistema de mezcla de color fácil	15.00
8	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	415.00

- (1) La Olanzapina es tamizada y mezclada junto con una cantidad pequeña de maltodextrina y PEG 6000 en un mezclador.
- 5 (2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida en caliente (HME) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 70 a 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida es recolectada en un transportador donde se enfría para
- 10 formar extruídos y estos extruídos en molido adicional son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa y además se lubrica con estearato de magnesio.
- 15 (3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con sistema de mezcla de color Ready.

Ejemplo 9

Sr. No.	Ingredientes	Cant./tableta (mg)
1	Voriconazol	50.00
2	Kollidon VA 64	150.00
	Extragranular	
3	Croscarmelosa sódica	50.00
25 4	Celulosa microcristalina	199.25

5	Estearato de magnesio	0.75
	Recubrimiento de película	
6	Sistema de mezcla de color fácil	15.00
7	Agua purificada	Cant. Suf.
	Total	465.00

5

10

15

20

25

- (1) El voriconazol es tamizado y mezclado junto con una cantidad pequeña de Kollidon VA 64 en un mezclador.
- (2) Los contenidos obtenidos en (1) son mezclados y finalmente sometidos a extrusión de masa fundida en caliente (HME) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 70 a 200°C, con la masa fundida de esta forma obtenida que es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos y estos extruídos en molido adicional son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de celulosa microcristalina e hidroxipropilcelulosa y además se lubrica con estearato de magnesio.
- (3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos para formar una tableta la cual es finalmente recubierta con sistema de mezcla de color Ready.

95

Ejemplo 10

5

10

15

20

25

Sr. No.	Ingredientes	Cant. (mg/tableta)
Mezcla seca		
1.	Clorhidrato de verapamil	240.00
2.	Alginato de sodio	180.00
3.	Celulosa microcristalina	169.00
4.	Polivinil pirrolidona K30 (PVP K30)	33.00
5.	Bióxido de silicio coloidal	5.00
Lubricación		
6.	Estearato de magnesio	3.00
Total		360.00
Recubrimiento de película		
7.	Opadry 04F86549 Café	10.00
8.	Agua purificada	Cant. Suf.
Total		370.00

- (1) El clorhidrato de verapamil es tamizado y mezclado con alginato de sodio y celulosa microcristalina para formar una mezcla uniforme con Povidona K30 y silicio coloidal.
- (2) La mezcla obtenida anterior es pasada a través de un extrusor de tornillo de giro mantenido en una temperatura alrededor de 30°C a 120°C y los gránulos formados son lubricados con estearato de magnesio.

96

(3) Los gránulos obtenidos son comprimidos para formar tabletas las cuales son finalmente recubiertas con película.

Ejemplo 11

5

10

15

20

Sr. No.	Ingredientes	Cant. (mg/tab)
	Intragranulación	
1.	Clorhidrato de metformina	500.0
2.	Celulosa microcristalina	100.0
3.	Hipromelosa (HPMC K 100 M)	150.0
4.	Carboximetilcelulosa de sodio	125.0
5.	Bióxido de silicio coloidal	3.0
	Lubricación intragranular	
6.	Estearato de magnesio	0.80
	Extragranulación	
7.	Bióxido de silicio coloidal	4.0
8.	Celulosa microcristalina	163.2
	Lubricación	
9.	Estearato de magnesio	4.0
	Total	1050.0

(1) El clorhidrato de metformina es tamizado y mezclado con cantidades pretamizadas de celulosa microcristalina, hipromelosa, carboximetilcelulosa de sodio y bióxido de silicio coloidal para formar una

25

97

mezcla uniforme.

- (2) La mezcla anterior es lubricada con estearato de magnesio y se granula en extrusor de tornillo de giro.
- (3) La cantidad restante de bióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina es agregado seguido por estearato de magnesio.
- (4) Los gránulos obtenidos anteriormente son finalmente comprimidos en tabletas.

Ejemplo 12

Sr. No.	Ingredientes	Cant. (mg/tab)
	Intragranulación	
1.	Clorhidrato de pseudoefedrina	120.00
2.	Lactosa monohidratada	34.50
3.	Hipromelosa (HPMC K4M)	85.00
4.	Hipromelosa (HPMC K15M)	95.00
5.	Bióxido de silicio coloidal	1.50
	Lubricación intragranular	
6.	Estearato de magnesio	0.50
	Lubricación	
7.	Talco	2.00
8.	Bióxido de silicio coloidal	1.50
9.	Estearato de magnesio	3.00
	Total	343.0

- 5 (1) El clorhidrato de pseudoefedrina es tamizado y mezclado con cantidades pretamizadas de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, hipromelosa, bióxido de silicio coloidal para formar una mezcla uniforme seguido por lubricación con estearato de magnesio.
- 10 (2) La mezcla anterior es granulada en extrusor de tornillo de giro para formar gránulos seguido por la adición de talco y cantidades restantes de bióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.
- (3) Los gránulos obtenidos anteriormente son finalmente comprimidos en tabletas.

Ejemplo 13

Sr. No.	Ingredientes	Cantidad (mg/tab)
	Premezcla	
1.	Felodipina	2.50
2.	Lactosa monohidratada	25.20
3.	Celulosa microcristalina	51.60
4.	Galato de propilo	0.067
5.	Povidona K-30	7.35
6.	Hidroxipropilmetilcelulosa E5 (HPMC E 50)	55.00
	Mezclado y lubricación	

99

5

10

15

20

25

7.	Hidroxipropilmetilcelulosa E 50 (HPMC E 50)	55.00
8.	Bióxido de silicio coloidal	1.45
9.	Celulosa microcristalina	8.00
10.	Estearato de magnesio	0.833
	Total	207.00
	Recubrimiento	
11.	Hidroxipropilmetilcelulosa 6 cps (HPMC 6 cps)	6.66
12.	propilenglicol	1.165
13.	Óxido de hierro rojo	0.01
14.	Óxido de hierro amarillo	0.007
15.	Bióxido de titanio	0.435
16.	Talco	1.008
17.	Agua purificada	q. s.
	Total	216.00

- (1) La felodipina es tamizada y mezclada con cantidades pretamizadas de lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, galato de propilo, Povidona K30, y HPMC E 50 para formar una mezcla de uniforme.
- (2) La mezcla anterior es granulada en extrusor de tornillo de giro mantenida en una temperatura arriba de 30°C a 120°C para formar gránulos seguido por la mezcla con HPMC E 50, bióxido de silicio coloidal,

100

celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

- (3) Los gránulos obtenidos anteriormente son finalmente comprimidos en tabletas y finalmente recubiertos.

Ejemplo 14

5

10

15

20

Sr. No.	Ingredientes	Cant. (mg/tab)
1.	Paracetamol	80.00
2.	Eudragit E 100	40.00
3.	Acido esteárico	5.00
4.	Acido tartárico	5.00
	Mezcla y lubricación	
5.	Sorbitol	50.00
6.	Manitol	229.25
7.	Crospovidona	22.50
8.	FD y C colorantes	0.50
9.	Sabor de fresa	3.00
10.	Xilitol	5.00
11.	Sucralosa	3.00
12.	Estearato de magnesio	6.75
	Total	450.00

- (1) El paracetamol es tamizado y mezclado junto con una Eudragit E100, ácido esteárico y ácido tartárico en un mezclador.

25

- (2) Los contenidos obtenidos en (1) son sometidos a

extrusión de masa fundida en caliente (HME) en donde la temperatura de fusión para el proceso de extrusión está en el intervalo de 80 a 140°C, con la masa fundida de esta forma obtenida es recolectada en un transportador donde se enfría para formar extruídos y estos extruídos en molido adicional son convertidos en gránulos lo cual es seguido por la adición de sorbitol, manitol, crospovidiona, xilitol, sucralosa, sabor de fresa, colorante FD y C y además lubricado con estearato de magnesio.

(3) Los gránulos obtenidos en (2) son comprimidos en tabletas.

Será evidente para un experto en la técnica que pueden hacerse variaciones a las substituciones y modificaciones a la invención descrita en la presente sin alejarse del espíritu de la invención. De esta forma, debe ser entendido que aunque la presente invención ha sido descrita específicamente por las modalidades preferidas y características opcionales, la modificación y variación de los conceptos aquí descritos pueden ser reclasificados por aquellos expertos en la técnica, y tales modificaciones y variaciones son consideradas para estar dentro del alcance de la invención.

Será entendido que la fraseología y terminología usada en la presente es para el propósito de la descripción y

no debe ser vista como limitante. El uso de "incluir", "el cual comprende" o "el cual tiene" y variaciones de los mismos se entiende para comprender los artículos enlistados después de esto y equivalentes del mismo así como también artículos
5 adicionales.

Debe ser indicado que, como se usa en esta especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "uno", "el", "la", "lo" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique
10 claramente otra cosa. De esta forma, por ejemplo, la referencia a "un polímero" incluye un polímero sencillo así como también dos o más polímeros diferentes; la referencia a "plastificante" se refiere a un plastificante sencillo o a combinaciones de dos o más plastificantes y similares.

15 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

20

25

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes
5 reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una forma de dosis unitaria sólida la cual comprende: uno o más ingredientes activos farmacéuticamente seleccionados de paracetamol, olanzapina, valsartan,
10 clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlopidina, ezetimib, fenofibrato, vonconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, tacrolimus, valaciclovir, valganciclovir, estradiol, trenbolona, efavirenz, metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina,
15 ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorototiazida, levosulpirida, nelfinavir, cefixima y cefpodoxima proxetil en combinación con un polímero insoluble en agua y/o un polímero soluble en agua.

2. La composición farmacéutica de conformidad con
20 la reivindicación 1, caracterizada porque la proporción del peso del ingrediente activo farmacéuticamente al peso del polímero es de 1:0.5 a 1:6.

3. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el ingrediente
25 activo farmacéuticamente está disperso respectivamente en, o

disuelto en, el polímero.

4. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque por lo menos un excipiente aceptable farmacéuticamente está disperso en, o
5 disuelto en, los polímeros.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, 3, ó 4, caracterizada porque es obtenible por extrusión en masa fundida en caliente del ingrediente activo farmacéuticamente con el polímero.

10 6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, 3 ó 4, caracterizada porque es obtenible al calentar el polímero para suavizarlo, sin fundirlo, y mezclar el ingrediente activo con polímero para formar gránulos de polímero o de cada ingrediente activo disperso en
15 el polímero.

7. Un proceso para hacer una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende extruír en masa fundida en caliente por lo menos uno de los
20 ingredientes activos farmacéuticamente con el polímero para formar un extruído, y luego formular el extruído en una composición farmacéutica.

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el material activo farmacéuticamente
25 es mezclado con el polímero soluble en agua y/o un polímero

insoluble en agua antes a la etapa de extrusión de masa fundida en caliente.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque comprende preparar una masa fundida substancialmente homogénea del ingrediente activo farmacéuticamente, el polímero y opcionalmente uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, extruir la masa fundida, y enfriar la masa fundida hasta que solidifica.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la masa fundida es formada en una temperatura de substancialmente 50°C a substancialmente 200°C.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque el o cada ingrediente activo farmacéutico, el polímero, y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente son procesados para formar una mezcla en polvo la cual es transferida a través del barril caliente del extrusor, en donde la mezcla en polvo se funde y un producto de solución fundido es formado, el cual se deja enfriar para formar un extruído.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque comprende formular el extruído enfriado en una forma de dosis farmacéutica deseada.

13. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizado porque el ingrediente activo farmacéuticamente es seleccionado de uno o más de paracetamol, olanzapina, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin,

106

amlodipina, ezetimiba, fenofibrato, voriconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, tacrolimus, valaciclovir, valganciclovir, estradiol, trenbolona y efavirenz.

14. El proceso para hacer una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 6, caracterizado porque comprende calentar el polímero para suavizarlo, sin fundirlo, y mezclar el ingrediente activo con el polímero, para formar gránulos de polímero o de cada ingrediente activo disperso en el polímero o en cada polímero.

15. El proceso de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la temperatura está en el intervalo de 30°C a 120°C.

16. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15, caracterizado porque además comprende permitir a los gránulos enfriarse, y entonces formularlos en una forma de dosis farmacéutica deseada.

17. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, 14, ó 15, caracterizado porque el ingrediente activo farmacéuticamente es seleccionado de uno o más de efavirenz, metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina, ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorotiazida, levosulpirida, nelfinavir, cefixima y cefpodoxima proxetil.

18. Una forma de dosis farmacéutica caracterizada porque se hace de conformidad con el proceso de las reivindicaciones 7 a 17, en la forma de una tableta o cápsula.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe una composición farmacéutica la cual comprende una forma sólida de dosis unitaria la cual
5 comprende: uno o más de los ingredientes activos farmacéuticamente seleccionados de valaciclovir, olanzapina, voriconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, atorvastatin, simvastatina, amlodipina, ezetimiba, fenofibrato, tacrolimus,
10 valganciclovir, valsartan, clopidrogel, estradiol, trenbolona, efavirenz, metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina, ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorotiazida, levosulpirida, nelfinavir, cefixima y cefpodoxima proxetil en combinación con un polímero insoluble
15 en agua y/o un polímero soluble en agua. Los métodos para hacer la composición farmacéutica son también descritas.

20

108

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/000083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/14 A61K9/20 A61K31/167

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE: "Rote Liste 2002" 2002, EDITION CANTOR VERLAG, FRANKFURT, XP002522950 paragraphs [05 150]-[05 159] -----	1
X	WO 2007/084212 A (DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC [US]; HALL MARK J [US]; COPPENS KAREN A [U] 26 July 2007 (2007-07-26) example 1 claim 9 -----	1-5
X	WO 2004/098574 A (UNIV BELFAST [GB]; CRAIG DUNCAN Q M [GB]; MC NALLY JOHN ANTHONY [GB]) 18 November 2004 (2004-11-18) example 1 claim 16 ----- -/-	1-4,6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2009

Date of mailing of the international search report

31/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, Ulrike

109

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/000083

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/034135 A (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE [GB]; SHERRY ROBERT [GB]) 29 March 2007 (2007-03-29) table 1 example 1 claim 1	1,5
X	US 6 787 157 B1 (ROSENBERG JOERG [DE] ET AL) 7 September 2004 (2004-09-07) example 1	1-4,6
X	WO 93/11749 A (WARNER LAMBERT CO [US]) 24 June 1993 (1993-06-24) example 1 claims 1,2	1-5

110

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2009/000083

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims' Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising paracetamol and/or mesalamine in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

2. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising olanzapine and/or levosulpiride in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

3. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising valsartan and/or ramipril in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

4. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising clopidogrel in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

5. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising atorvastatin, simvastatin, ezetimibe, fenofibrate and/or guggulsterone in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

6. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising amlodipine, verapamil and/or felodipine in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

7. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising voriconazole in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising topotecan in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

9. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising artesunate and/or amodiaquine in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

10. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising telmisartan in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

11. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising tibolone, estradiol and/or trenbolone in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

12. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising tacrolimus in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

13. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising valacyclovir, valgancyclovir, efavirenz and/or nelfinavir in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

14. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising metformin in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

15. claims: 1-6 part.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising pseudoephedrine in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

16. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising valproic acid/sodium valproate in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

17. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising hydrochlorothiazide in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

18. claims: 1-6 part.

Pharmaceutical composition in a solid unit dosage form comprising cefixime and/or cefpodoxime proxetil in combination with a water-insoluble polymer and/or a water-soluble polymer.

19. claims: 7-13

A process for making a pharmaceutical composition as defined in claims 1 to 5 comprising hot melt extruding at least one of the pharmaceutically active ingredients with the polymer to form an extrudate, then formulating the extrudate into a pharmaceutical composition.

20. claims: 14-18

A process for making a pharmaceutical composition as defined in claims 1 to 4 or 6 comprising heating the polymer to soften it, without melting it, and mixing the active ingredient with the polymer to form granules of the or each active ingredient dispersed in the or each polymer.

114

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/000083

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007084212	A	26-07-2007	CA 2636339 A1 EP 1978940 A2 JP 2009523793 T US 2009130058 A1	26-07-2007 15-10-2008 25-06-2009 21-05-2009
WO 2004098574	A	18-11-2004	EP 1628644 A1 JP 2006525301 T US 2006147538 A1	01-03-2006 09-11-2006 06-07-2006
WO 2007034135	A	29-03-2007	AU 2006293798 A1 CA 2623281 A1 CN 101267807 A EP 1926477 A1 JP 2009508916 T KR 20080047437 A SG 149080 A1 US 2009142392 A1	29-03-2007 29-03-2007 17-09-2008 04-06-2008 05-03-2009 28-05-2008 29-01-2009 04-06-2009
US 6787157	B1	07-09-2004	NONE	
WO 9311749	A	24-06-1993	AT 157864 T AU 3142693 A CA 2124821 A1 DE 69222182 D1 DE 69222182 T2 DK 617612 T3 EP 0617612 A1 ES 2109377 T3 GR 3025501 T3 IL 104179 A JP 3722293 B2 JP 7504162 T MX 9207390 A1 NZ 245483 A PT 101132 A SG 43179 A1 US 6677362 B1 ZA 9209789 A	15-09-1997 19-07-1993 24-06-1993 16-10-1997 26-02-1998 14-04-1998 05-10-1994 16-01-1998 27-02-1998 20-11-1997 30-11-2005 11-05-1995 01-06-1993 21-12-1995 31-03-1994 17-10-1997 13-01-2004 23-06-1993

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl: A61K 009/014	
22) Fecha de solicitud:					(71)Solicitante(s) CIPLA LIMITED	
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		89/MUM/2008		11/01/2008		IN
		489/MUM/2008		10/03/2008		IN
		619/MUM/2008		24/03/2008		IN
					(72) Inventor(es) AMAR LULLA GEENA MALHOTRA	
					(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 11/08/2010					(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					
	Fecha de presentación de la solicitud: 12/01/2009					
	No. de solicitud PCT/GB2009/000083					
(54) Titulo: FORMA DE DOSIS FARMACEUTICA SÓLIDA						

Reivindicación(es):

- Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una forma de dosis unitaria sólida la cual comprende: uno o más ingredientes activos farmacéuticamente seleccionados de paracetamol, olanzapina, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipina, ezetimib, fenofibrato, vonconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, tacrolimus, valaciclovir, valganciclovir, estradiol, trenbolona, efavirenz, metformina, pseudoefedrina, verapamil, felodipina, ácido valproico/valproato de sodio, mesalamina, hidroclorotiazida, levosulpirida, nelfinavir, cefixima y cefpodoxima proxetil en combinación con un polímero insoluble en agua y/o un polímero soluble en agua.
- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la proporción del peso del ingrediente activo farmacéuticamente al peso del polímero es de 1:0.5 a 1:6.
- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el ingrediente activo farmacéuticamente está disperso respectivamente en, o disuelto en, el polímero.
- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque por lo menos un excipiente aceptable farmacéuticamente está disperso en, o disuelto en, los polímeros.
- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, 3, ó 4, caracterizada porque es obtenible por extrusión en masa fundida en caliente del ingrediente activo farmacéuticamente con el polímero.
- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 2, 3 ó 4, caracterizada porque es obtenible al calentar el polímero para suavizarlo, sin fundirlo, y mezclar el ingrediente activo con polímero para formar gránulos de polímero o de cada ingrediente activo disperso en el polímero.
- Un proceso para hacer una composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque comprende extruir en masa fundida en

caliente por lo menos uno de los ingredientes activos farmacéuticamente con el polímero para formar un extruido, y luego formular el extruido en una composición farmacéutica.

8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el material activo farmacéuticamente es mezclado con el polímero soluble en agua y/o un polímero insoluble en agua antes a la etapa de extrusión de masa fundida en caliente.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque comprende preparar una masa fundida substancialmente homogénea del ingrediente activo farmacéuticamente, el polímero y opcionalmente uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente, extruir la masa fundida, y enfriar la masa fundida hasta que solidifica.

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la masa fundida es formada en una temperatura de substancialmente 50°C a substancialmente 200°C.

11. El proceso de conformidad con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque el o cada ingrediente activo farmacéutico, el polímero, y, opcionalmente, uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente son procesados para formar una mezcla en polvo la cual es transferida a través del barril caliente del extrusor, en donde la mezcla en polvo se funde y un producto de solución fundido es formado, el cual se deja enfriar para formar un extruido.

12. El proceso de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque comprende formular el extruido enfriado en una forma de dosis farmacéutica deseada.

13. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, caracterizado porque el ingrediente activo farmacéuticamente es seleccionado de uno o más de paracetamol, olanzapina, valsartan, clopidogrel, atorvastatin, simvastatin, amlodipina, ezetimiba, fenofibrato, voriconazol, topotecan, artesunato, amodiaquina, gugulosterona, ramipril, telmisartan, tibolona, tacrolimus, valaciclovir, valganciclovir, estradiol, trenbolona y efavirenz.

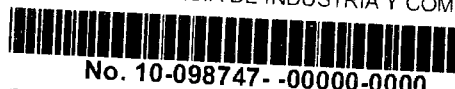
116

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 60,767
FECHA : JULIO 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098747- -00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:31:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542474	26/07/2010	63,413,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: J2092-841-013-9.



117

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 62,498
FECHA : AGOSTO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098747- -00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:31:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542452	02/08/2010	54,447,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	13,000.00
TOTAL :			\$ 13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CoLo: 52092-841-013-9

118

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 65,087
FECHA : AGOSTO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098747- -00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:31:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132667006	09/08/2010	59,216,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS D
			TOTAL : \$ 83,000.00

SDN: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 12092-841-013-9.

119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 65,105
FECHA : AGOSTO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-098747- -00000-0000

Fecha: 2010-08-11 17:31:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 119

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132667006	09/08/2010	59,216,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo: 52092-841-013-9.



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE I

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CIPLA LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 098747
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/000083
	Fecha inicio fase nacional	11/08/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	111243

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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.

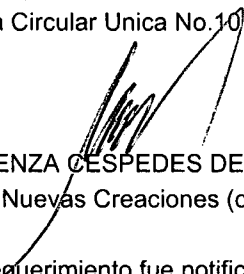
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 098747


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

03 SET. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11