



No. 11-096477-00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE Nº

11-9647754. TÍTULO SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN DOBLE51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/1071. SOLICITANTE PANACEA BIOTEC LTD.DOMICILIO Mathura Road, New Delhi, India74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

04-08-2011



No. 11-096477- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PANACEA BIOTEC LTD.
Dirección: B-1 Extn./ A-27, Mohan
Co-operative Industrial Estate, Mathura Road,
New Delhi-110044, India
Nacionalidad o domicilio: New Delhi, India
Lugar de Constitución:
Teléfono: **Fax:**
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IN2010/000013 Fecha 08 de enero de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/089767 A1 Fecha 12 de agosto de 2010

6 **TÍTULO (54)** SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN DOBLE.

7 **Clasificación Internacional (51)** A61K 9/10

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
India

(32) Fecha
09 de enero de 2009

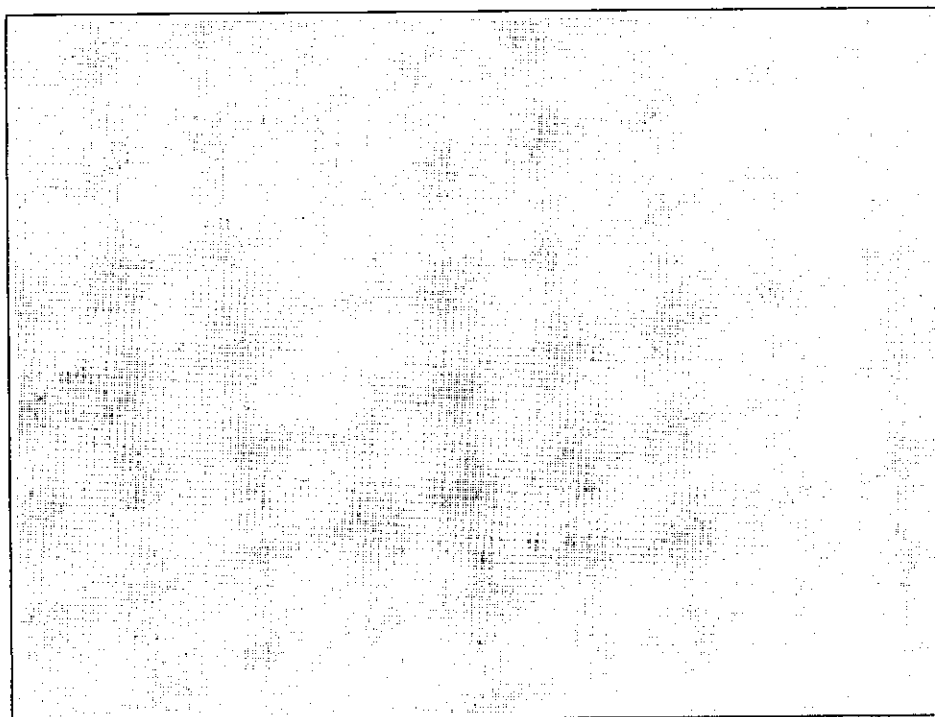
(31) Número de Solicitud
30/Del/2009

9 **Comprobante de pago No.** 11-68279 // 11-68390 // 11-68524 // 11-48522 // 68545

Fecha 14 de julio de 2011 // 19 de mayo de 2011

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

1.) JAIN, Rajesh

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

2.) SINGH, Sukhjeet

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

3.) DHAWAN, Sanju

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068279

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

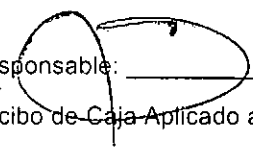
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096477- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 62

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:44

3

12-3044

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068390

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	181.000.00	181.000.00
				\$181.000.00
			=====	

SON: **CIENTO OCHENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096477- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios. 62

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:50

u

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068524

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE M. DET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096477- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:56

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048522

Bogotá D.C., Mayo 19 de 2011 - 16:45:00

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	155451494	19/05/2011	88.835.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				<u>\$2.000.00</u>
				=====

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096477- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTE IYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 20 de 2011 - 08:37:49

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0068545

Bogotá D.C., Julio 14 de 2011 - 17:01:05

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411701570	14/07/2011	92.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00
=====				

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-096477- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 62

X

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2011 - 17:01:57

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tcl: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkmodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de PANACEA BIOTEC LTD.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

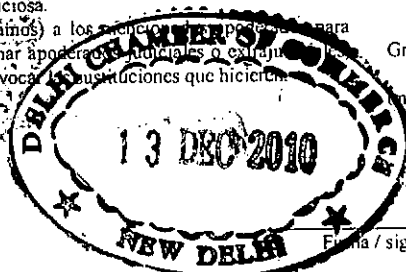
y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en B-1 Extn./ A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi-110044-India.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mandatarios arriba mencionados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar sus sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

los días de



ATTESTED

POWER OF ATTORNEY

I, the undersigned Prem Singh Panwar

legal representative(s) of PANACEA BIOTEC LTD.

an organization existing under the laws of India

and in present execution of its business activity, domiciled B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi-110044-IN.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in cases, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative, the actions of writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain name before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of arbitral awards, to waive or renounce the right granted or to grant or to assign, in the name of the case.
- 7) To ratify or not the agency official.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at New Delhi

on this 1st day of December of 2010

For Panacea Biotec Ltd.

PREM SINGH PANWAR

Manager
Intellectual Property & Legal Affairs
B-1 Extn. A-27, Mohan Co-operative Indl. Estate,
New Delhi-110044

(JASPREM SINGH)
Asstt. Secretary
Delhi Chamber of Commerce
New Delhi

8

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE US\$ 10
PAGADOS DERECHOS CONSULARES US\$ 20

CONSULADO DE COLOMBIA
NUEVA DELHI

No. 2120/10

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor R. P. MORDHWAJ
que autoriza el presente documento, ejerce
legalmente en la fecha allí expresada las
funciones de Minister of External
Affairs (C.I.D. New Delhi)
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
acostumbra en sus actos oficiales.

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

Lina María Fajardo.
LINA FAJARDO
Counsellor

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 DIC 20 16:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

630233

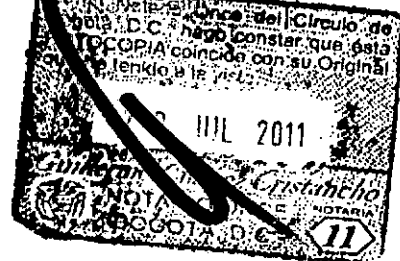
Lina Fajardo
COUNTESSA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS



No. 295150
वाणिज्य मण्डल में सहायक सचिव/उप सचिव
सचिव के सहायक सचिव/उप सचिव
The Signature of Asstt. Secretary/
Deputy Secretary/Secretary of Chamber
of Commerce Attested

14 DEC 2010

(सर. पी. मॉरधवाज)
(R. P. MORDHWAJ)
असिस्टेंट सचिव (ओ.आई.)
Section Officer (O.I.)
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली
Ministry of External Affairs



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica **PANACEA BIOTEC LTD.**

4. La citada persona jurídica con sede en B-1 Extn./ A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi-110044-India, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia

el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 1st day of December, 2010
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the power of attorney)

of _____ legal age and _____ domiciled in _____ India _____ set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of _____ Senior Manager - Intellectual Property & Legal Affairs _____ of the juridical **PANACEA BIOTEC LTD.**

4. The mentioned juridical person with place of B-1 Extn./ A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi-110044-IN, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of December, 2010
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled at _____
document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



9 DEC 2010

9

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

El Documento de Poder adjunto lleva los siguientes sellos:

Sello redondo pequeño: "Certificado - Cámara de Comercio de Nueva Delhi"

Sello pequeño bajo la firma: "Jasprem Singh, Subsecretario Cámara de Comercio de Nueva Delhi"

Sello Rectangular: "Por Panacea Biotec Ltd. (firmado) Prem Singh Panwar. Gerente. Propiedad Intelectual y Asuntos Legales. B-1 Extn. A-27, Mohan Co-operative Indl. Estate. Mathura Road, New Delhi - 110 044"

Sello ovalado (2): "Cámara de Comercio de Nueva Delhi - DIC. 13, 2010. Nueva Delhi"

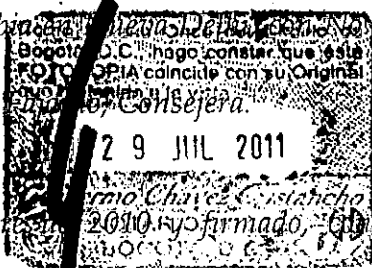
Sello redondo (2): "Notario Público. Nombre: Sra. Rani Ridla. E. No. 1471. Gobierno de la India"

"Certificado (Firmado) Notario Público. Nueva Delhi - DIC: 9, 2010".

Al reverso de la página hay un sello del Consulado de Colombia en Nueva Delhi, número 2120/10 fechado el 21 de diciembre de 2010 y firmado por Lina Fajardo, Consejera.

Hay un sello con número 29515 fechado el 14 de diciembre de 2010, firmado por el Cónsul Lina Fajardo, con caracteres de la India, del Ministerio de Relaciones Exteriores en Nueva Delhi.

Los sellos de legalización del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia están fechados el 29 de diciembre de 2010; su número es "630233", reconociendo la firma de la Cónsul Lina Fajardo.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

630270

Dora Sierra
COTA FIRMA PARA CELEBRAR EL
DOCUMENTO DE SEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 DIC 31 11:57

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

RECIBO LEGALIZACION

N. 101220094031317

Notario Once del Circulo de
Bogota D.C. hago constar que esta
COPIA coincide con su Original
y me ha sido a la vista

9 JUL 2011

Guillermo Once
NOTARIO ONCE
BOGOTA D.C.

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Panacea Biotec Ltd. - Sellar"

Fecha: 29 de diciembre de 2010.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

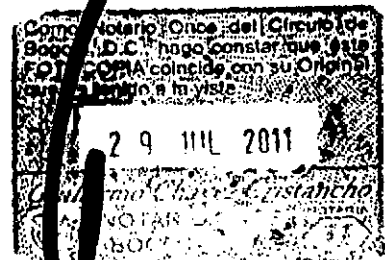
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: treserer1@yahoo.com

Traducción # 15-817



11

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen suspensiones farmacéuticas de liberación doble que se suministran oralmente, que tienen una primera porción que comprende una forma de liberación inmediata del activo en la forma de solución o gránulos o forma suspendida en el vehículo/medio preferiblemente en la forma de solución y una segunda porción que comprende una forma de liberación sostenida del activo en la forma de microgránulos/micropartículas suspendidos en la fracción de liberación inmediata del agente activo solubilizado que comprende un núcleo y al menos una cubierta apropiada para forma de dosificación líquida para la administración de los ingredientes activos, en donde el núcleo comprende al menos un agente activo o sus sales, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos; opcionalmente al menos uno no soluble en agua, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y al menos una cubierta que comprende al menos un polímero no soluble en agua independiente del pH junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

20

12

SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA DE LIBERACIÓN DOBLE

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención describe suspensiones farmacéuticas de liberación doble que se suministran oralmente, que tienen una primera porción que comprende una forma de liberación inmediata del activo en la forma de solución o microgránulos o forma suspendida en el vehículo/medio y una segunda porción que comprende una forma de liberación sostenida del activo en la forma de microgránulos/micropartículas que comprende un núcleo y al menos una cubierta en donde el núcleo comprende al menos un agente activo o sus sales, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos; opcionalmente al menos un polímero insoluble en agua, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y al menos una cubierta que comprende al menos un polímero no soluble en agua independiente del pH junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estas micropartículas cubiertas y solución del agente activo en el vehículo aseguran un perfil de liberación doble es decir perfil de liberación inmediata así como perfil de liberación sostenida predeterminado del agente activo y también asegura mantenimiento del perfil de liberación con el tiempo. La presente invención puede administrarse ya sea en la forma de suspensión lista para usarse o en la forma de polvo listo para reconstitución. Además, esta invención proporciona un proceso de preparación de tales suspensiones y método de uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Una preparación de liberación controlada es una que alcanza la liberación lenta de un fármaco durante un periodo prolongado de tiempo, por ello se extiende la duración de la acción del fármaco durante tal alcance por suministro convencional. Los fármacos que se administran varias veces por día y los fármacos con variabilidad inter- e/o intra-paciente alta pueden ser más eficientes de forma terapéutica si se administran como formulación de liberación controlada. Las ventajas de los productos de liberación controlada son bien conocidas en el campo farmacéutico e incluyen la capacidad de liberar el medicamento en una manera controlada durante un periodo de tiempo mientras se incrementa la aceptación del paciente al reducir el número de administraciones necesarias para alcanzar el mismo nivel. Se han descrito previamente varias composiciones de liberación controlada para suministrar diferentes ingredientes farmacéuticamente activos y que involucra diferentes mecanismos de liberación. Además, son preferibles las formulaciones líquidas de dosis múltiple a tabletas o cápsulas debido a que las formulaciones tipo tabletas o cápsulas no se administran a pacientes con dificultades para tragar y a niños o bebés, quienes en cualquier caso son incapaces de tragar y para quienes además, la dosis administrar tiene que adaptarse de acuerdo a su peso.

La Patente E.U.A. no. 6958161 describe una preparación de liberación modificada que tiene uno o más elementos núcleo cubiertos, cada elemento núcleo comprende un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste de las sales ácidas de

14

doxiciclina, tetraciclina, oxitettraciclina, minociclina, clortetraciclina o demeclociclina y que tienen una cubierta de liberación modificada, en donde se proporciona una cubierta estabilizada entre cada elemento núcleo y su cubierta de liberación modificada de manera que, durante la prueba de disolución in vitro, la cantidad de ingrediente activo liberado en cualquier momento en un perfil de disolución posterior al almacenamiento está dentro de 40 puntos porcentuales de la cantidad de ingrediente activo liberado en cualquier momento en un perfil de disolución previo al almacenamiento. La patente E.U.A. no. 6932981 describe una composición oral de liberación controlada desintegrante que comprende una material de núcleo que contiene cefuroxima axetil presente como forma de liberación controlada, y opcionalmente probenecida, la forma de liberación controlada comprende a) una cubierta externa de un polímero seleccionado de dispersiones acuosas de copolímeros de ácido metacrílico entérico y ésteres de ácido metacrílico que tienen grupo carboxi como el grupo funcional o mezclas de los mismos y; b) una cubierta interior de un copolímero de liberación sostenida seleccionado de copolímeros neutros, independientes del pH, de dispersiones acuosas de acrilato y metacrilato que tienen un grupo amonio cuaternario como un grupo funcional o mezclas de los mismos; la composición libera cefuroxima axetil en cantidades de más del 80% en 4 horas y la cubierta externa controla la liberación rápida inicial de cefuroxima axetil de la composición. La patente E.U.A. no. 5968554 describe una forma de suministro de dosificación oral adaptada para suministrar un agente terapéutico soluble en agua dependiente del pH que comprende: (a) un núcleo

que comprende el agente terapéutico en una cantidad suficiente para suministrar desde 25-75% de una cantidad efectiva del agente terapéutico durante el tiempo de suministro pretendido; (b) una cubierta de polímero entérica sobre el núcleo; (c) una cubierta del agente terapéutico sobre la cubierta de polímero entérica en una cantidad suficiente para suministrar desde 25-75% de una cantidad efectiva del agente terapéutico durante el tiempo de suministro pretendido; y (d) una cubierta protectora soluble de pH bajo sobre la cubierta del agente terapéutico.

La publicación PCT no. WO 200693838 reivindica un método para preparar una formulación de liberación controlada, líquida, que comprende las etapas de mezclar una o más microperlas de liberación controlada que comprende uno o más agentes activos; preparada usando una solución tixotrópica, densa que tiene una densidad que está en o alrededor de la densidad de una o más microperlas que comprende un agente tixotrópico, agua y uno o más conservadores bajo condiciones que reducen la formación de burbujas; y mezclas las microperlas y las soluciones tixotrópicas bajo condiciones que minimizan la introducción de burbujas en el líquido. La patente E.U.A. no. 4717713 describe sistemas de gelificación in-situ para liberación controlada de fármaco en forma de suspensión. La liberación prolongada de fármacos solubles en agua o ligeramente solubles en agua para mayor duración el periodo de tiempo (más de 10 horas) no es posible con formulaciones de suspensión de gelificación in-situ. La publicación PCT no. WO0145706 describe una composición farmacéutica que comprende una o más unidades de dosis que se suministra oralmente, cada una comprende una primera fracción de

un fármaco inhibidor de ciclooxigenasa-2 selectivo de baja solubilidad en agua en una cantidad de alrededor de 10 mg hasta alrededor de 400 mg, la primera fracción está en solución en un solvente farmacéuticamente aceptable y/o presente en partículas sólidas de liberación inmediata que tienen un tamaño de partícula D50 de menos de alrededor de 5 μm ; y una segunda fracción del fármaco en una cantidad de alrededor de 10 mg hasta alrededor de 400 mg, la segunda fracción está presente en partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula mayor que alrededor de 25 μm y/o en partículas de liberación controlada, liberación lenta, liberación programada, liberación retardada, liberación por pulso, liberación sostenida o liberación prolongada; en donde la primera fracción y la segunda fracción del fármaco se presentan en una relación en peso de alrededor de 10:1 hasta alrededor de 1:10. La publicación PCT no. WO2007138466 describe un método para moderar el tratamiento de dolor severo en un paciente que necesita del mismo, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de la misma y meloxicam o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado de la misma en mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde la composición proporciona liberación prolongada del tramadol y liberación inmediata de meloxicam. La publicación PCT no. WO2008064192 describe una forma de dosificación farmacéutica líquida que comprende: a) una primera porción que contiene un primer ingrediente activo que comprende un NSAID y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el primer ingrediente activo se libera desde la forma de dosificación en

una manera sustancialmente inmediata durante el contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución; y b) una segunda porción que contiene i. partículas de resina de intercambio de iones que tienen un segundo ingrediente activo
5 unido a esto para formar partículas en complejo fármaco-resina; ii. una capa de cubierta semi-permeable que cubre sustancialmente las partículas en complejo fármaco-resina para formar partículas cubiertas; y iii. una capa de cubierta protectora que cubre sustancialmente las partículas cubiertas, en donde el segundo
10 ingrediente activo se libera desde la segunda porción en una manera de liberación modificada durante el contacto de la forma de dosificación con el medio de disolución, y en donde la duración del efecto terapéutico del segundo ingrediente activo como se libera de la segunda porción de la forma de dosificación es sustancialmente la misma como la duración del efecto terapéutico del primer ingrediente activo.

Las patentes E.U.A nos. 4762709 y 6328979, Publicación E.U.A. no. 2005181050 y publicaciones PCT nos. WO 9827961 y WO 2005117843 describen tecnología de suspensión de liberación controlada basada en resinas de intercambio de iones. Aunque los sistemas de resinas de intercambio de iones (tal como el sistema Pennkinetic) proporcionan liberación del fármaco prolongada larga
15 sin filtración del fármaco importante durante el almacenamiento, estos sistemas requieren unión química del fármaco a la resina que no es apropiado para muchos fármacos con facilidad.

Actualmente existen formulaciones farmacéuticas orales en la forma de comprimidos o cápsulas para la liberación controlada de
20 muchos fármacos. Estas formulaciones no se administran a los

pacientes con dificultades para tragar y a niños o bebés, quienes en cualquiera caso son incapaces de tragar y para quienes además, la dosis administrada se ha adaptado de acuerdo a su peso. Son preferibles las formulaciones líquidas de dosificación múltiple a los comprimidos o cápsulas para tales aplicaciones. Los fármacos que se administran varias veces por día y los fármacos con variabilidad inter- e/o intra-paciente alta pueden ser más eficientes de forma terapéutica si se administran como formulación de liberación controlada. Las formulaciones líquidas para la liberación de fármacos son difíciles de producir. Las principales dificultades son, evitar la liberación del fármaco en la fase líquida durante el almacenamiento de la formulación, necesidad de un tamaño de partícula pequeño para evitar su sensación de arena en la boca y golpe de sabor desagradable del fármaco. Al evitar la liberación del fármaco en la fase líquida durante el almacenamiento de la formulación, mientras se permite la liberación controlada del fármaco tan pronto como ingresa al tracto gastrointestinal, es particularmente difícil de alcanzar para fármacos solubles en agua o aún ligeramente solubles en agua debido a que el fármaco se almacena en un líquido por un tiempo muy largo (alrededor de 10-15 días) comparado con el tiempo de liberación deseado en los fluidos del tracto gastrointestinal (4-16 horas).

Un problema común asociado con las formas de dosificación farmacéuticas líquidas es el a menudo sabor desagradable del fármaco que puede manifestarse por sí mismo cuando el fármaco está en una forma de dosificación líquida. Algunas veces, el sabor del fármaco en la forma de dosificación puede

sobrepotenciarse al agregar endulzantes o agentes saborizantes a la dosificación líquida. Estos agentes enmascaran el sabor amargo o indeseable de los fármacos. Sin embargo, estos agentes no son totalmente efectivos al ocultar el sabor desagradable de los farmacéuticos.

Las formas de dosificación de suspensión líquidas también tienen problemas de estabilidad asociados con mantener los fármacos en suspensión. Las suspensiones farmacéuticas líquidas formuladas pobremente permiten que el fármaco se asiente como un sedimento, por ello se reduce la concentración terapéutica del fármaco en la suspensión. Esto resulta en una sub-dosificación o sobre-dosificación del paciente, que puede comprometer seriamente la recuperación del paciente.

Adicionalmente, la suspensión farmacéutica deberá vaciarse rápidamente de manera que la dosificación sea fácil de administrar. El requerimiento de que la suspensión farmacéutica sea fácilmente vaciable coloca efectivamente un límite superior en la viscosidad de la suspensión. Esta limitación también limita indirectamente la cantidad de activos farmacéuticos que suspenderá la suspensión.

En vista de estas dificultades, sería deseable desarrollar una suspensión farmacéutica estable lista para usarse con un alto grado de estabilidad y buenas características de enmascarado del sabor. Por lo tanto, existe una necesidad para un sistema de suspensión estable para activos farmacéuticos que minimizan la sedimentación de los ingredientes activos y proporciona una dosificación líquida de sabor agradable.

La presente invención describe un sistema de suspensión

20

20

acuoso estable para activos farmacéuticos, que puede combinarse con endulzantes y agentes saborizantes para proporcionar una forma de dosificación líquida agradable. Esta forma de dosificación también es fisicoquímicamente estable y especialmente bien apropiada para aplicaciones tanto geriátricas como pediátricas.

Sin embargo, ninguno de los documentos de la técnica anterior descritos anteriormente describe las composiciones farmacéutica que son altamente seguras y efectivas y son fáciles de formular como se describe en el contexto de la presente invención. Una revisión del arte previo revela que todavía existe una necesidad médica no cubierta para desarrollo de composiciones farmacéuticas para proporcionar regímenes de tratamiento que pudieran aliviar las desventajas asociadas con las composiciones de la técnica anterior que hasta ahora han afectado la administración del paciente efectiva y una necesidad para desarrollar particularmente composiciones farmacéuticas que puedan mantenerse estables por un periodo de tiempo prolongado al menos para la duración completa de la terapia y también proporcionan una liberación controlada deseada de los agentes activos.

Se encontró sorprendentemente por los científicos de formulación de la solicitante que si los gránulos de liberación sostenida de un fármaco se mantienen en una solución del fármaco, el fármaco no se difuminará de los gránulos de liberación sostenida a la solución externa y el perfil de liberación de tal formulación se mantendrá igual por un periodo de tiempo suficiente para proporcionar una buena estabilidad. La tecnología

v

puede adoptarse para fármacos donde es deseable liberación simultánea de liberación inmediata y liberación sostenida.

Las suspensiones farmacéuticas de liberación doble se mantienen estables durante su reconstitución hasta su consumo y
5 también proporcionan una liberación doble del agente activo. El problema principal con las suspensiones de liberación sostenida/prolongada es el perfil de liberación estable de la suspensión durante un periodo de tiempo. Los cambios del perfil de liberación en días posteriores después de la reconstitución ya
10 que algo del fármaco se va en el complejo de resina de fármaco/gránulos en el medio de la suspensión como la Suspensión Tussionex® que es un complejo e resina de hidrocodona de liberación controlada y complejo de resina de feniltoloxamina. Durante un periodo de tiempo, la formulación se comportará como suspensión de liberación inmediata. Con objeto de prevenir la liberación del fármaco de microgránulos en el vehículo de la suspensión, los investigadores han tratado de aplicar cubiertas dependientes del pH. Sin embargo, esto incrementa el número de cubiertas en los gránulos y el contenido de sólido total en la suspensión y también lleva a un procesos voluminoso. La investigación actual apunta a aplicar cubiertas independientes
15 sostenida, la fracción de liberación inmediata se alcanza por la solución del fármaco. Estas dos fracciones de fármaco en una formulación llevan a un perfil de liberación estable durante un periodo de tiempo.

La presente invención proporciona suspensiones para vencer
20 las limitaciones del arte previo y proporciona composiciones

seguras y efectivas para la administración de enfermedades que carecen particularmente de los asuntos de estabilidad asociados y por lo tanto proporciona un avance importante en el campo. La composición de la presente invención es una preparación líquida que puede prepararse por suspensiones de reconstitución o listas para usarse que dan la flexibilidad al paciente. La composición da un perfil de liberación doble estable sobre un periodo de tiempo estipulado. También enmascara el sabor amargo de los fármacos, proporcionando de esta manera ser más agradables al paciente.

SUMARIO DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención proporcionar suspensiones farmacéuticas de liberación doble orales que comprenden la fracción de liberación inmediata y fracción de liberación sostenida del agente activo o sus sales, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos; en donde las dos fracciones del agente activo es decir, la fracción de liberación inmediata a fracción de liberación prolongada está en una relación fija de alrededor de 20:1 hasta alrededor de 1:20, en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar suspensiones farmacéuticas de liberación doble que comprenden fracción de liberación inmediata del agente activo en la forma de

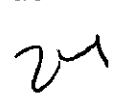
solución, suspensión y microgránulos no cubiertos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar suspensiones farmacéuticas de liberación doble que comprenden
5 fracción de liberación sostenida del agente activo en la forma de micropartículas cubiertas que comprenden un núcleo y al menos una cubierta, en donde el núcleo comprende al menos un agente activo; polímeros no solubles en agua, opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y al menos una cubierta
10 que comprende al menos un polímero no soluble en agua independiente del pH uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar suspensiones farmacéuticas de liberación doble en donde los microgránulos están suspendidos en medio de suspensión acuoso que contiene fármaco activo en forma de solución así como en la forma de microgránulos no cubiertos de liberación inmediata.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una suspensión farmacéutica de liberación doble en donde los microgránulos de liberación sostenida del fármaco se suspenden en el medio de suspensión acuoso de tal manera que la difusión de fármaco a partir de los microgránulos de liberación sostenida al
15 medio de suspensión acuoso es insignificante o cercanamente alrededor de cero de manera que el perfil de disolución no cambia durante el periodo prolongado de tiempo.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar suspensión farmacéutica de liberación doble en donde los gránulos
20 de liberación sostenida del fármaco se suspenden en el medio de



suspensión acuoso de manera que la difusión del fármaco depende del gradiente de concentración de fármaco formado entre los gránulos de liberación sostenida y el medio de suspensión acuoso que comprende fármaco así como los gránulos no cubiertos. Esto
5 puede llevar a un perfil de disolución estable de la formulación durante su almacenamiento, por ello incrementando su vida de anaquel.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar suspensiones farmacéuticas de liberación doble que comprenden al
10 menos un agente modificador de la solubilidad en el medio acuoso, en donde la cantidad del agente activo que está en la forma de liberación inmediata en el medio acuoso puede variar entre el intervalo desde alrededor de 1% hasta alrededor de 50% de agente solubilizador o modificador de solubilidad.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar suspensiones farmacéuticas de liberación doble que están ya sea en la forma de suspensión lista para usarse o en la forma de polvo listo para reconstitución, en donde el tamaño de las micropartículas de núcleo puede estar en el intervalo desde
alrededor de 1 μm hasta alrededor de 1000 μm .

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para la preparación de tales suspensiones farmacéuticas
15 que comprende las siguientes etapas:

- i) preparación de micropartículas que comprenden un núcleo y al menos una cubierta,
- ii) Suspender la composición de la etapa (i) en un medio apropiado que contiene fracción de liberación inmediata
20 en forma de solución, forma suspendida o en forma de

25

micropartículas no cubiertas para obtener una suspensión de liberación doble.

Es aún otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para usar tales suspensiones farmacéuticas de liberación doble que comprende administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad efectiva de las suspensiones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA FIGURA

Figura 1: La figura muestra el perfil de disolución de la suspensión reconstituida de paracetamol (por el periodo de tiempo de 2.5 meses, datos estabilizados a temperatura ambiente) de la composición como se mencionada posteriormente en el Ejemplo 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona suspensiones farmacéuticas de liberación doble orales que comprenden fracción de liberación inmediata y fracción de liberación sostenida del agente activo o sus sales, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos; en donde la fracción de liberación sostenida y la fracción de liberación inmediata del agente activo están en una relación fija de alrededor de 20:1 hasta alrededor de 1:20, en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El activo en el contexto de la presente invención abarca sus sales, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.

26

En el contexto de la presente invención "Liberación doble" puede definirse como una liberación que involucra una liberación pronta inicial del agente activo para alcanzar un inicio de acción temprano que se sigue entonces por su liberación sostenida para duración de acción más larga.

En el contexto de la presente invención, el término micropartículas puede usarse intercambiabilmente con los términos de microgránulos, microcápsulas y microesferas.

En una modalidad, la presente invención proporciona suspensiones farmacéuticas de liberación doble que comprenden fracción de liberación inmediata del agente activo en la forma de solución, suspensión y microgránulos no cubiertos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la presente invención proporciona suspensiones farmacéuticas de liberación doble que comprenden la fracción de liberación sostenida del agente activo en la forma de micropartículas recubiertas que comprenden un núcleo y al menos un recubrimiento, en donde el núcleo comprende al menos un agente(s) activo, opcionalmente al menos un polímero(s) insoluble en agua y opcionalmente junto con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables; y al menos un recubrimiento que comprende al menos un polímero(s) insoluble al agua independiente de pH, uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y en donde los microgránulos recubiertos están suspendidos en el medio acuoso que también contiene la fracción de liberación inmediata del agente activo en la forma de solución.

Todavía en otra modalidad, la presente invención proporciona suspensiones farmacéuticas de liberación doble en donde los

27

microgránulos están suspendidos en el medio acuoso que contiene el fármaco activo en la forma de solución así como en la forma de microgránulos sin recubrir de liberación inmediata del agente activo.

5 En otra modalidad, la presente invención proporciona suspensiones farmacéuticas de liberación doble que comprenden micropartículas recubiertas junto con al menos un agente(s) modificador de la solubilidad en el medio acuoso, en donde la cantidad del agente(s) activo que está en la forma de liberación
10 inmediata en el medio acuoso se puede variar por variar la cantidad de solubilizador o agente modificador de solubilidad.

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas como suspensiones para administración oral del agente(s) activo en donde la suspensión libera el agente(s) activo en una forma doble primero cuando inmediatamente seguido por la liberación sostenida del agente activo no cambia significativamente durante el almacenamiento de la formulación líquida.

Las suspensiones de la presente invención son útiles para ocultar el sabor de los fármacos amargos pretendidos para administración oral cuando la suspensión contiene microgránulos recubiertos de liberación sostenida y microgránulos no
15 recubiertos de liberación inmediata. Además, las suspensiones farmacéuticas de liberación doble de la presente invención permanecen hasta su consumo y también proporcionan una liberación inmediata así como sostenida del agente(s) activo. Las suspensiones de liberación doble no forman ninguna sedimentación
20 sustancial de las partículas dispersas o una torta dura durante

el almacenamiento para su vida de anaquel, en su lugar, las partículas que forman algunos depósitos sueltos se pueden volver a suspender fácilmente al agitarse previo al uso.

En una modalidad, los agentes activos útiles para la presente invención son preferiblemente aquellos que tienen una duración de más corta a media de terapia tales como analgésicos, antibióticos, fármacos anti-inflamatorios, antipiréticos, antihistaminas y los similares.

En otra modalidad de la presente invención, las suspensiones de la presente invención pueden comprender agentes activos los cuales son útiles para duración más prolongada de la terapia.

En una modalidad preferida, el agente activo de la presente invención se selección de, pero no se limita a, un grupo que comprende al menos un agente(s) activo seleccionado preferiblemente de un grupo que comprende paracetamol, nimesulide, diclofenaco sodio, indometacina, ketoprofeno, diflunisal, piroxicam, naproxeno, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, aspirina, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, metformin, rosiglitazona, pioglitazona, vildagliptin, sitagliptin, metoclopramida, difenhidramina, loratadina, desloratadina, meclizina, quetiapina, fexofenadina, feniramina, cetirizina, prometazina, clorfeniramina, cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, lafutidina, metronidazol, clorpromazina, flufenazina, proclorperazina, rimantadina, amantadina, emtricitabina, lamivudina, zidovudina, estavudina, zalcitabina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nevirapina, ciprofloxacino, amoxicilina, voriconazol,

posaconazol, oxcarbazepina, carbamazepina, fenitoína, y los similares o sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables usados ya sea solos o en combinación de los mismos.

5 En una modalidad de la presente invención, los agente(s) activo(s) comprenden desde alrededor de 1% hasta alrededor de 70% en peso del peso total de la composición en suspensión.

10 En una modalidad de la presente invención, los polímero(s) insoluble(s) en agua presentes en la composición del núcleo de la micropartícula se seleccionan de, pero no se limitan a un grupo que comprende independientes de pH o mezclas de los mismos como se describen en adelante.

En otra modalidad de la presente invención, la composición de recubrimiento se formula como un sistema que controla la liberación que ayuda al proporcionar liberación sostenida de los agentes activos.

En una modalidad, el sistema que controla la liberación para recubrir el núcleo comprende al menos un polímero no soluble al agua independiente de pH, y uno o más de otros excipientes farmacéuticos.

15 En una modalidad de la presente invención, las micropartículas consisten de una matriz y se hacen convenientemente por una técnica de granulación de fusión caliente.

20 En una modalidad de la presente invención, los agentes lipídicos presentes en la composición de núcleo de la micropartícula se selecciona de pero no se limita a un grupo que comprende cera de abeja, cera de carnauba, palmitato de cetilo,

30

compritol® 888 ATO (gliceril behenato), gliceril monoestearato, precinol ATO (gliceril palmitoestearato), aceite de ricino hidrogenado, cera de parafina, ácido esteárico, alcohol esterílico, gliceril trimiristato (Dynasan 114), geluciro, 5 sterotex® K o mezclas de los mismos como se describe de aquí en adelante.

En una modalidad, el polímero independiente de pH se selecciona de pero no se limita a un grupo que comprende alquil celulosas tal como polímeros de poliacrilato (por ejemplo 10 Eudragit® NE 30D, Eudragit® RS, Eudragit® RL) y similares o mezclas de los mismos.

En una modalidad, el polímero independiente de pH de la presente invención es no soluble en agua.

En otra modalidad de la presente invención, el polímero no soluble en agua independiente de pH se selecciona de un grupo que consiste de polímeros de poliacrilato por ejemplo Eudragit® NE 30D, Eudragit® RS, Eudragit® RL o un polímero celulósico por ejemplo etilcelulosa, hidroxil etil celulosa, acetato de celulosa o mezclas de los mismos.

Aún en otra modalidad el polímero independiente de pH es Eudragit® RS 30D.

En otra modalidad el porcentaje de ganancia en peso en el 15 recubrimiento es alrededor desde 5% hasta alrededor de 50% en peso del peso de micropartícula total.

En una modalidad de la presente invención, el agente que modifica la solubilidad presente en las suspensiones farmacéuticas de liberación doble se selecciona de pero no se 20 limita a un grupo que comprende azúcares tales como pero no se

limitan a xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, sólidos de almidón parcialmente hidrolizados, sólidos de jarabe de maíz parcialmente hidrolizados, sorbitol, xilitol, manitol, citrato de sodio e
5 hidróxido de magnesio, ácidos débiles tales como pero no se limitan a ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico o ácido succínico; aminoácidos tales como pero no se limitan a L-arginina y L-lisina.

En una modalidad de la presente invención, los agentes que
10 modifican la solubilidad comprenden en el intervalo desde alrededor de 5% hasta alrededor de 50% en peso de la composición final.

En una modalidad de la presente invención, el agente gelificante in situ para suspensión que también puede presentarse en las suspensiones farmacéuticas de liberación doble se selecciona de pero no se limita a un grupo que comprende alginatos tal como alginato de sodio; o gomas tal como goma de algarrobo, goma xantana, tragacanto, xilano, arabinogalactano, agar, goma gelan, goma guar, goma de albaricoque (Prunus armeniaca, L.), caragenina, pectina, goma acacia, dextrano, y goma arábica y similares, o mezclas de los mismos. En una modalidad preferida, se usa alginato de sodio como el agente
15 gelificante in situ.

En otra modalidad de la presente invención, los excipientes farmacéuticamente aceptables de la presente invención se seleccionan de pero no se limitan a un grupo que consiste de, rellenos, modificadores de viscosidad, agente anti-
20 aglutinante, agentes tixotrópicos, anti-oxidantes, colorantes,

32

agentes saborizantes, edulcorantes, conservadores, agentes mejoradores de flujo, agentes quelantes, plastificantes, vehículos, agentes humectantes, agentes formadores de complejo, agentes amortiguadores, conservadores, agentes de suspensión, 5 modificadores de liberación, y similares conocidos para la técnica usados ya sea solos o en combinación de los mismos. Se apreciará que ciertos excipientes usados en la composición actual pueden servir para más de un propósito.

En una modalidad de la presente invención, el agente que 10 potencia la viscosidad se selecciona de pero no se limita al grupo que consiste de derivados de celulosa, tal como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, metilcelulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio y sus derivados, celulosa microcristalina, carbómeros, o gomas tal como goma de algarrobo, goma de xantano, tragacanto, xilano, arabinogalactano, agar, goma gelan, goma guar, goma de albaricoque, caragenano, pectina, goma acacia, dextrano, y goma arábica y similares; o mezclas de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, el agente humectante útil en la presente invención es un tensoactivo seleccionado de pero no limitado a un grupo que comprende tensoactivo aniónico, catiónico, no iónico o zwitteriónico, o 15 combinaciones de los mismos. Los ejemplos de agentes humectantes adecuados incluyen lauril sulfato de sodio, cetrimida, polietilen glicoles; copolímeros que bloquean polioxietileno-polioxipropileno conocidos como poloxámero; ésteres de ácido graso de poliglicerina tal como monolaurato de decaglicerilo y 20 monomiristato de decaglicerilo; ésteres de ácido graso de

sorbitan tal como monoestearato de sorbitan (SPAN® 80); éster de ácido graso de sorbitan de polioxietileno tal como monooleato de sorbitan de polioxietileno (TWEEN® 80, TWEEN® 40); éster de ácido graso de polietilen glicol tal como monoestearato de polioxietileno; éter de polioxietilen alquilo tal como éter de polioxietilen laurilo; aceite de ricino de polioxietileno y aceite de ricino endurecido, tal como aceite de ricino endurecido de polioxietileno; y similares o mezclas de los mismos.

En otra modalidad de la presente invención, el conservador útil en la presente invención se selecciona de pero no se limita a un grupo que comprende parabenos tal como metil parabeno, propil parabeno; benzoato de sodio, cetrimida y similares o mezclas de los mismos. Los agentes mejoradores de flujo adecuados se seleccionan de pero no se limitan a un grupo que consiste de talco; ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil® 200; estearil fumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y similares o mezclas de los mismos. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, sacarina, azúcar compresible, aspartame, sacarina, o mezclas de los mismos. El agente antiaglutinante adecuado útil en la presente invención se sílice amorfo.

En una modalidad, la composición de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas orales tipo suspensión que están ya sea en la forma de suspensión lista para uso o en la forma de polvo listo para reconstitución. La técnica de granulación es ya sea acuosa o no acuosa, más preferiblemente granulación húmeda. En una modalidad preferida, las formulaciones en polvo o granulares pueden fabricarse usando técnicas que son

generalmente convencionales en el campo de fabricación de formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo una técnica adecuada de fabricación comprende mezclar ingredientes granulados o en polvo secos con excipientes adecuados y dispersar en un medio adecuado para formar una composición de dosificación líquida.

En otra modalidad de la presente invención, la suspensión puede proporcionarse en la forma de una sustancia granular o en polvo seca que comprende los agentes activos y uno o más excipientes, que pueden prepararse frescamente en la forma de suspensión líquida al simplemente agregar agua y mezcla a fin de obtener un homogéneo y formulación. Los gránulos pueden prepararse de acuerdo a la técnica de granulación de fusión caliente. Más preferiblemente los gránulos se recubren con sistema de polímero para proporcionar formulación de fármaco con perfil de liberación controlada que no cambia durante el almacenamiento de la formulación líquida.

En otra modalidad, las suspensiones de la presente invención pueden formularse como suspensiones de liberación prolongada o una combinación de suspensiones de liberación prolongada y liberación inmediata. En otra modalidad de la presente invención, el tamaño de las micropartículas del núcleo puede estar en el intervalo desde alrededor de 0.5 μm hasta alrededor de 2000 μm o desde alrededor de 1 μm hasta alrededor de 1000 μm o desde alrededor de 50 μm hasta alrededor de 500 μm .

En una modalidad, la presente invención proporciona suspensiones farmacéuticas de liberación controlada que enmascaran el sabor, líquidas, para administración oral de agentes activos que producen sabor desagradable o amargo en la

35

boca de un sujeto en la administración.

En una modalidad de la presente invención, la composición en forma de dosificación farmacéutica de la presente invención se formula como una forma de dosificación oral ya sea como un
5 sólido, o una preparación líquida tal como suspensión, y similares.

En una modalidad preferida, las formulaciones en polvo o granulares pueden fabricarse usando las técnicas de granulación de fusión caliente, en las cuales el fármaco se dispersa/disuelve
10 en líquido fundido caliente y después se seca, los gránulos son de tamaño al intervalo requerido, que son generalmente convencionales en el campo de la fabricación de formulaciones farmacéuticas y en la fabricación de formulaciones secas para reconstitución en tales formulaciones. Por ejemplo una técnica adecuada de fabricación comprende mezclar ingredientes en polvo o granulados secos con excipientes adecuados y comprimidos para formar formas de dosificación sólida tipo comprimidos o dispersarlas en un medio adecuado para formar la composición de dosificación líquida. En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas tipos suspensiones para administración oral de agentes activos en donde la composición libera los agentes activos en una manera doble de
15 manera que el perfil de liberación del agente activo no cambia durante el almacenamiento de la formulación líquida.

En una modalidad, la cantidad apropiada de cualquiera de los agentes farmacéuticamente activos en la forma de dosificación dependerá del agente particular y/o la dosis diaria pretendida
20 y/o el uso pretendido. A menos que se indique explícitamente en

la presente, se entiende que las dosis diarias apropiadas para los varios agentes se conocerán para aquellos de experiencia ordinaria en la técnica de farmacología y formulación farmacéutica y/o pueden encontrarse en los textos y literatura
5 pertinentes.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona el proceso para preparación de tales suspensiones farmacéuticas que comprenden las siguientes etapas:

- i) preparación de micropartículas que comprenden un núcleo y
10 al menos un recubrimiento;
- ii) suspender la composición de la etapa (i) en un medio adecuado que contiene fracción de liberación inmediata en forma de solución, forma suspendida o en forma de micropartículas no recubiertas para obtener una suspensión de liberación doble.

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de tal composición que comprende de las siguientes etapas:

- i) preparación de micropartículas que comprenden un núcleo y al menos un recubrimiento,
- ii) preparación de una composición de liberación controlada que comprende micropartículas junto con al menos un
15 agente gelificante in-situ, al menos un agente de reticulado, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii) opcionalmente dispersar la composición de la etapa (i) en un medio reconstituido adecuado para obtener una
20 suspensión de liberación controlada.

37

En otra modalidad de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de tal composición que comprende de las siguientes etapas:

- 5 i) preparar una composición de núcleo al mezclar los agentes activos con diluyentes y granular con polímeros no solubles al agua independientes de pH opcionalmente con un aglutinante,
- 10 ii) proporcionar un primer recubrimiento en la composición de núcleo con una composición de recubrimiento que comprende polímeros no solubles al agua independientes de pH opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 15 iii) mezclar los gránulos recubiertos de la etapa (iii) con agentes gelificantes in-situ, agentes reticulados opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- 20 iv) opcionalmente dispersar la composición de la etapa (iv) en un medio reconstituido adecuado para obtener una suspensión de liberación controlada.

Aún en otra modalidad de la presente invención se proporciona el método para usar tales suspensiones, que
15 comprenden administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad efectiva de la suspensión. La composición de la presente invención es útil en el manejo de una o más enfermedades/trastornos que incluyen profilaxis, mejora y/o tratamiento de tales enfermedades o trastornos.

20 En una modalidad adicional se proporciona el uso y método

para usar las suspensiones de la presente invención para la
preparación de medicamento para el tratamiento de una o más
enfermedades o trastornos seleccionados de pero no limitado a un
grupo que comprende infecciones víricas, infecciones bacterianas,
5 hipertensión, tratamiento de insuficiencia cardíaca, manejo de
trastornos del SNC, epilepsia y varios trastornos
cardiovasculares que dependen del agente activo específico usado
en la composición. En una modalidad, las suspensiones de la
presente invención se pretenden para uso profiláctico o
10 terapéutico.

Los estudios de estabilidad se condujeron en la suspensión de liberación doble de paracetamol (Ejemplo 1) a temperatura ambiente durante 2.5 meses. Además los estudios de disolución se llevaron a cabo en escalas de tiempo diferentes en días diferentes como se muestra en la Tabla 1. Los datos de perfil de disolución para la composición de suspensión reconstituida se representan además por la Figura 1.

Tabla 1

Tiempo	Inicial		7° Día		14° Día		21er día		28° Día		1.5 Meses		2.5 Meses	
	Prom.	RSD	Prom.	RSD	Prom.	RSD	Prom.	RSD	Prom.	RSD	Prom.	RSD	Prom.	RSD
1 hr	47.3	5.4	43.9	2.9	43.8	14.3	42.4	5.5	46.4	5.7	40.4	11.8	48.2	0.3
2 hrs	59.4	2	54.7	0.6	55.6	10.6	55.4	3	58.4	4.6	52.8	7.8	57.7	0.3
3 hrs	67.6	1.2	62.5	0.4	60.5	8.1	62.4	1.2	64.5	3.6	61.2	5.6	64.8	1.4
4 hrs	73.4	0.6	68.2	0.4	66.9	6.8	66.8	1	69.8	4	66.6	4.2	70.5	0.6
5 hrs	78.6	3.1	73.3	1.5	72.6	4.7	71.8	2.5	75.5	0.9	70.6	3.7	76.2	1
6 hrs	82	1.6	77.2	0.8	77	4.6	75.7	2.9	78.4	2.3	74.6	1.7	79.4	0.8
8 hrs	88.1	1.3	82.8	0.9	83.4	4	81.8	0.8	85	2.4	81.5	2.1	85.6	0.8
10 hrs	92.5	1.9	86.8	1	89.1	3.1	86.3	2	89.5	2.1	--	--	--	--
12 hrs	97.2	1.7	91.6	1.7	93.4	1.7	90.4	2.3	93.1	3.5	88.2	0.9	95.3	2.1
16 hrs	102.6	1.9	97	1.4	97.7	2	96.9	0.9	97.6	2	94.5	0.4	99.3	1.4
24 hrs	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	99.2	0.6	103.8	1.7

5

15

10

20

El siguiente cuadro da la idea sobre la capacidad de la presente invención al enmascarar el sabor de los fármacos amargos.

5 Estudio de evaluación del sabor

Evaluación del sabor:

La formulación se preparó y su sabor se evaluó al administrar a voluntarios humanos. Siete sujetos se eligieron para el estudio. Los voluntarios se informaron para clasificar la percepción del sabor en la siguiente escala de la Tabla 2.

Tabla 2: Cuadro de clasificación:

Registro	Dedución	Registro	Dedución
1	Sabor altamente amargo	4	Sin sabor amargo
2	Sabor moderadamente amargo	5	Sabor aceptable
3	Sabor ligeramente amargo	6	Buen sabor

Cada voluntario se hizo para clasificar las formulaciones en la escala mencionada arriba después de tomar 1 ml de la formulación oralmente. Después de la evaluación del sabor, los datos se evaluaron usando medición de tendencia central es decir media.

Conclusiones:

Al observar el valor medio para la formulación, se encuentra que la suspensión de Paracetamol CR con media 5.857 fue buena en

42

sabor.

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

5

EJEMPLOS

Ejemplo-1:

S. No.	Ingrediente	Cantidad/unidad
A) Composición de Núcleo		
10 1.	Paracetamol	250 mg
2.	Compritol ATO 888	250 mg
B) Dispersión de recubrimiento-1		
3.	Eudragit® RS30D	229.33mg
4.	Dibutil sebacato	14.90 mg
5.	Talco	29.75 mg
6.	Tween 80	0.16 mg
7.	Amarillo Sunset	0.16 mg
8.	Agua purificada	c.s. (pérdida en el procesamiento)
C) Composición de Suspensión Reconstituible		
9.	Paracetamol	100 mg
10. 15	Gránulos recubiertos	150 mg (base equivalente)
11.	Goma xantana	15 mg
12.	Alginato de sodio	50 mg
13.	Veegum	10 mg
14.	Sorbitol	125 mg
20 15.	Sabor fresa	0.75 mg

47

16.	Metil paraben	10 mg
17.	Dióxido de silicio coloidal	5 mg
18.	Agua purificada	c.s. hasta 5 ml

Procedimiento:

- 5 i) Compritol ATO 888 se pesó y fundió.
- ii) Paracetamol se pesó y dispersó en el Compritol ATO 888 fundido de la etapa (i).
- iii) La dispersión fundida preparada en la etapa (ii) se extendió para formar capas y se permitió coagular a

10 temperatura ambiente.
- iv) La masa coagulada de la etapa (iii) se pasó a través de un tamiz # 10 (o tamiz equivalente) seguido por malla # 40 (o tamiz equivalente) con objeto de obtener gránulos.
- v) Los gránulos preparados en la etapa (iv) se tamizaron a través del tamiz #60 y se recolectaron.
- vi) Los gránulos de la etapa (v) se comprimieron usando compactador de rodillo y se mantuvieron a 50°C durante 24 hrs.
- vii) Eudragit® RS30D, dibutil sebacato, talco, Tween 80 y amarillo Sunset se pesaron y dispersaron en agua purificada.
- viii) La dispersión de recubrimiento de la etapa (v) se

15 filtró y el material filtrado se recubrió en los gránulos de la etapa (vi).
- ix) Paracetamol, goma xantana, alginato de sodio, veegum, sorbitol, metil paraben y sabor fresa se pesaron juntos y mezclaron bien con los gránulos obtenidos en la etapa

20 (viii).

uu

- x) La mezcla obtenida en la etapa (ix) se mezcló con dióxido de silicio coloidal y una suspensión se obtuvo al agregar y mezclar con agua purificada c.s. hasta 5 ml.

5

El perfil de disolución para la suspensión reconstituida de paracetamol durante 2.5 meses permanece constante representada en la Figura 1.

10

Ejemplo-2:

S. No.	Ingrediente	Cantidad/unidad
A)	Composición del núcleo	
1.	Paracetamol	250 mg
2.	Eudragit RSPO	37.5 mg
3.	Aerosil	2.5 mg
4.	Alcohol isopropílico	
B)	Dispersión de recubrimiento-1	
5.	Eudragit® RS30D	114.72 mg
6.	Dibutil sebacato	7.46 mg
7.	Talco	14.88 mg
8.	Tween 80	0.08 mg
15 9.	Amarillo Sunset	1.17 mg
10.	Agua purificada	c.s. (pérdida en el procesamiento)
C)	Composición de Suspensión reconstituible	
11.	Paracetamol	80 mg
20 12.	Gránulos recubiertos	232.5 mg

45

13.	Avicel CL611	8 mg
14.	Alginato de sodio	50 mg
15.	Veegum	50 mg
16.	Sorbitol	250 mg
5 17.	Sabor fresa	0.75 mg
18.	Metil parabeno	10.0 mg
19.	Dióxido de silicio coloidal	5 mg
20.	Agua purificada	c.s. hasta 5 ml

Procedimiento:

- 10 i) Eudragit RSPO, paracetamol y aerosil se pesaron y mezclaron juntos.
- ii) El material de la etapa (i) se granuló con alcohol isopropílico.
- iii) La masa granulada se secó.
- iv) La masa seca de la etapa (iii) se pasó a través de un tamiz # 10 (o tamiz equivalente) seguido por malla # 40 (o tamiz equivalente) con objeto de obtener gránulos.
- v) Eudragit® RS30D, dibutil sebacato, talco, Tween 80 y amarillo Sunset se pesaron y dispersaron en agua purificada.
- vi) La dispersión de recubrimiento de la etapa (v) se filtró y el material filtrado se recubrió en los gránulos de la etapa (vi).
- 15 vii) Paracetamol, Avicel CL611, alginato de sodio, veegum, sorbitol, metil paraben y sabor fresa se pesaron juntos y mezclaron bien con los gránulos obtenidos en la etapa (viii).
- 20 viii) La mezcla obtenida en la etapa (ix) se mezcló con

dióxido de silicio coloidal y una suspensión se obtuvo al agregar y mezclar con agua purificada c.s. hasta 5 ml.

5 **Ejemplo-3:**

S. No.	Ingrediente	Cantidad/unidad
A) Composición del núcleo		
1.	Naproxeno	125 mg
2.	Compritol ATO 888	125 mg
10 B)	Dispersión de recubrimiento-1	
3.	Eudragit® RL30D	100.88 mg
4.	Dibutil sebacato	6.55 mg
5.	Talco	3.06 mg
6.	Tween 80	0.07 mg
7.	Amarillo Sunset	0.07 mg
8.	Agua purificada	c.s. (pérdida en el procesamiento)
C) Composición de Suspensión reconstituible		
9.	Naproxeno	25 mg
10.	Gránulos recubiertos	220 mg
11.	Goma xantana	15 mg
12.	Alginato de sodio	50 mg
15 13.	Veegum	10 mg
14.	Sabor fresa	0.75 mg
15.	Metil parabeno	10.0 mg
16.	Dióxido de silicio coloidal	5 mg
17.	Agua purificada	c.s. hasta 5 ml

Procedimiento:

- i) Compritol ATO 888 se pesó y fundió.
- ii) Naproxeno se pesó y dispersó en el Compritol ATO 888 fundido de la etapa (i).
- 5 iii) La dispersión fundida preparada en la etapa (ii) se extendió para formar capas y se permitió coagular a temperatura ambiente.
- iv) La masa coagulada de la etapa (iii) se pasó a través de un tamiz # 10 (o tamiz equivalente) seguido por malla #
10 40 (o tamiz equivalente) con objeto de obtener gránulos.
- v) Los gránulos preparados en la etapa (iv) se tamizaron a través de un tamiz #60 y se recolectaron.
- vi) Los gránulos de la etapa (v) se comprimieron usando compactador de rodillo y se mantuvieron a 50°C durante 24 hrs.
- vii) Eudragit® RL30D, dibutil sebacato, talco, Tween 80 y Amarillo Sunset se pesaron y dispersaron en agua purificada.
- viii) La dispersión de recubrimiento de la etapa (v) se filtró y el material filtrado se recubrió en los gránulos de la etapa (vi).
- ix) Naproxeno, goma de xantano, alginato de sodio, veegum,
15 metil paraben y sabor fresa se pesaron juntos y mezclaron bien con los gránulos obtenidos en la etapa (viii).
- x) La mezcla obtenida en la etapa (ix) se mezcló con dióxido de silicio coloidal y una suspensión se obtuvo
20 al agregar y mezclar con Agua purificada c.s. hasta 5

48

ml.

Ejemplo-4:

	S. No.	Ingrediente	Cantidad/unidad
5	A)	Composición del núcleo	
	1.	Amoxicilina	400 mg
	2.	Sterotex	400 mg
	B)	Dispersión de recubrimiento-1	
	3.	Eudragit® RS30D	402.28 mg
10	4.	Dibutil sebacato	26.32 mg
	5.	Talco	52.46 mg
	6.	Tween 80	0.27 mg
	7.	Amarillo Sunset	0.27 mg
	8.	Agua purificada	c.s. (pérdida en el procesamiento)
	C)	Composición de Suspensión reconstituible	
	9.	Gránulos recubiertos	720 mg
	10.	Goma xantana	15 mg
	11.	Alginato de sodio	50 mg
	12.	Veegum	10 mg
	13.	Sacarosa	500 mg
	14.	Amoxicilina	100 mg
15	15.	Sabor fresa	0.75 mg
	16.	Metil paraben	10 mg
	17.	Dióxido de silicio coloidal	10 mg
	18.	Agua purificada	c.s. hasta 5 ml

20 **Procedimiento:**

49

- i) Sterotex se pesó y fundió.
- ii) Amoxicilina se pesó y dispersó en el Sterotex fundido de la etapa (i).
- iii) La dispersión fundida preparada en la etapa (ii) se extendió para formar capas y se permitió coagular a temperatura ambiente.
- iv) La masa coagulada de la etapa (iii) se pasó a través de un tamiz # 10 (o tamiz equivalente) seguido por malla # 40 (o tamiz equivalente) con objeto de obtener gránulos.
- v) Los gránulos preparados en la etapa (iv) se tamizaron a través de un tamiz #60 y se recolectaron.
- vi) Los gránulos de la etapa (v) se comprimieron usando compactador de rodillo y se mantuvieron a 50°C durante 24 hrs.
- vii) Eudragit® RS30D, dibutil sebacato, talco, Tween 80 y Amarillo Sunset se pesaron y dispersaron en agua purificada.
- viii) La dispersión de recubrimiento de la etapa (v) se filtró y el material filtrado se recubrió en los gránulos de la etapa (vi).
- ix) Amoxicilina, xantural 180, alginato de sodio, sacarosa, veegum, metil paraben y sabor fresa se pesaron juntos y mezclaron bien con los gránulos obtenidos en la etapa (viii).
- x) La mezcla obtenida en la etapa (ix) se mezcló con dióxido de silicio coloidal y una suspensión se obtuvo al agregar y mezclar con agua purificada c.s. hasta 5 ml.

50

Ejemplo 5:

S. No.	Ingrediente	Cantidad/unidad
--------	-------------	-----------------

A) Composición del núcleo

- | | | |
|---|----|--------------------------|
| 5 | 1. | Ciprofloxacino 500 mg |
| | 2. | Compritol ATO 888 500 mg |

B) Dispersión de recubrimiento 1

- | | | |
|----|----|--|
| | 3. | Eudragit® RS30D 443.52 mg |
| | 4. | Sebacato de dibutilo 28.87 mg |
| 10 | 5. | Talco 57.49 mg |
| | 6. | Tween 80 0.29 mg |
| | 7. | Amarillo Sunset 0.29 mg |
| | 8. | Agua purificada c.s. (se pierde en el procesamiento) |

C) Composición en Suspensión Reconstituible

- | | | |
|----|-----|-----------------------------------|
| | 9. | Gránulos recubiertos 920 mg |
| | 10. | Goma xantana 15 mg |
| | 11. | Alginato de sodio 50 mg |
| | 12. | Veegum 10 mg |
| | 13. | Sacarosa 500 mg |
| | 14. | Ciprofloxacino HCl 110.4 mg |
| | 15. | Sabor de fresas 0.75 mg |
| | 16. | Metil parabeno 10 mg |
| 15 | 17. | Dióxido de silicio coloidal 10 mg |
| | 18. | Agua purificada q.s. hasta 5 ml |

Procedimiento:

i) Compritol ATO 888 se pesó y se fundió.

ii) Ciprofloxacino se pesó y se dispersó en el Compritol ATO

20 888 fundido de la etapa (i).

51

- iii) La dispersión fundida preparada en la etapa (ii) se esparció para formar capas y se dejó solidificar a temperatura ambiente.
- iv) La masa solidificada de la etapa (iii) se pasó a través de la malla # 10 (o tamiz equivalente) seguido por la malla # 40 (o tamiz equivalente) con objeto de obtener gránulos.
- v) Los gránulos preparados en la etapa (iv) se colaron a través de la malla #60 y se recolectaron.
- vi) Los gránulos de la etapa (v) se compactaron al usar un compactador de rodillos y se mantuvieron a 50°C por 24 hrs.
- vii) Eudragit® RS30D, sebacato de dibutilo, talco, Tween 80 y amarillo Sunset se pesaron y se dispersaron en agua purificada.
- viii) La dispersión de recubrimiento de la etapa (v) se filtró y el material filtrado se recubrió encima de los gránulos de la etapa (vi).
- ix) Ciprofloxacino HCl, goma xantana, alginato de sodio, sacarosa, veegum, metil parabeno y sabor de fresa se pesaron juntos y se mezclaron bien con los gránulos obtenidos en la etapa (viii).
- x) La mezcla obtenida en la etapa (ix) se mezcló con sílice coloidal y una suspensión se obtuvo al agregar y mezclar con agua purificada q.s. hasta 5 ml.

Ejemplo 6: (Polvo para reconstitución)

S. No. Ingrediente Cantidad/unidad

52

A) Composición del núcleo

- | | | |
|----|-------------------|--------|
| 1. | Paracetamol | 250 mg |
| 2. | Compritol ATO 888 | 250 mg |

B) Dispersión de recubrimiento 1

- | | | | |
|----|----|----------------------|--------------------------------------|
| 5 | 3. | Eudragit® RS30D | 272.14 mg |
| | 4. | Sebacato de dibutilo | 17.69 mg |
| | 5. | Talco | 35.30 mg |
| | 6. | Tween 80 | 0.19 mg |
| | 7. | Amarillo Sunset | 0.19 mg |
| 10 | 8. | Agua purificada | c.s. (se pierde en el procesamiento) |

C) Composición en Suspensión Reconstituible

- | | | |
|-----|-----------------------------|---------------------------|
| 9. | Paracetamol | 100 mg |
| 10. | Gránulos recubiertos | 150 mg (base equivalente) |
| 11. | Goma xantana | 15 mg |
| 12. | Sorbitol | 125 mg |
| 13. | Sacarosa | 750 mg |
| 14. | Sabor de fresa | 0.75 mg |
| 15. | Benzoato de Sodio | 10.0 mg |
| 16. | Dióxido de silicio coloidal | 5 mg |

Procedimiento:

- xi) Compritol ATO 888 se pesó y se fundió.
- 15 xii) Paracetamol se pesó y se dispersó en el Compritol ATO 888 fundido de la etapa (i).
- xiii) La dispersión fundida preparada en la etapa (ii) se esparció para formar capas y se dejó solidificar a temperatura ambiente.
- 20 xiv) La masa solidificada de la etapa (iii) se pasó a través



de la malla # 10 (o tamiz equivalente) seguido por la malla # 40 (o tamiz equivalente) con objeto de obtener gránulos.

xv) Los gránulos preparados en la etapa (iv) se colaron a través de la malla #60 y se recolectaron.

xvi) Los gránulos de la etapa (v) se compactaron al usar un compactador de rodillos y se mantuvieron a 50°C por 24 hrs.

xvii) Eudragit® RS30D, sebacato de dibutilo, talco, Tween 80 y amarillo Sunset se pesaron y se dispersaron en agua purificada.

xviii) La dispersión de recubrimiento de la etapa (v) se filtró y el material filtrado se recubrió encima de los gránulos de la etapa (vi).

xix) Paracetamol, xantural 75, sacarosa, sorbitol, benzoato de sodio y sabor de fresa se pesaron juntos y se mezclaron bien con los gránulos obtenidos en la etapa (viii).

xx) La mezcla obtenida en la etapa (ix) se mezcló con dióxido de silicio coloidal.

54

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Suspensión farmacéutica oral de liberación doble, caracterizada porque comprende

10 a. una fracción de liberación inmediata y una fracción de liberación sostenida del agente activo en el intervalo desde alrededor de 1% hasta alrededor de 70% en peso de la composición final o sus sales farmacéuticamente aceptables, derivados, isómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, análogos, enantiómeros, formas tautoméricas o mezclas de los mismos;

b. en donde la fracción de liberación inmediata está en la forma de solución, suspensión o microgránulos no cubiertos;

c. la fracción de liberación sostenida está en la forma de micropartículas recubiertas suspendidas que están suspendidas en el medio de suspensión acuoso que comprende un núcleo y al menos un recubrimiento, en donde el núcleo comprende al menos un agente(s) activo, opcionalmente al menos un polímero(s) insoluble en agua y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente
15 aceptables; y al menos un recubrimiento que comprende al menos un polímero insoluble al agua independiente de pH junto con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y en donde la composición de recubrimiento puede constituir desde alrededor de 5% hasta alrededor de 50% en peso del peso total de la
20 micropartícula de liberación sostenida y en donde la fracción de

SS

liberación inmediata a la fracción de liberación prolongada está en una relación fija de alrededor de 20:1 hasta alrededor de 1:20, en mezcla con uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptables.

5 2. Suspensión farmacéutica oral de liberación doble de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el tamaño de las micropartículas del núcleo puede estar en el intervalo desde alrededor de 0.5 μm hasta alrededor de 2000 μm o desde alrededor de 1 μm hasta alrededor de 1000 μm o desde
10 alrededor de 50 μm hasta alrededor de 500 μm .

3. Una composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición es una suspensión de liberación doble que comprende al menos un agente(s) activo seleccionado preferiblemente de un grupo que comprende paracetamol, nimesulide, diclofenaco sodio, indometacina, ketoprofeno, diflunisal, piroxicam, naproxeno, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, aspirina, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, metformin, rosiglitazona, pioglitazona, vildagliptin, sitagliptin, metoclopramida, difenhidramina, loratadina, desloratadina, meclizina, quetiapina, fexofenadina, feniramina, cetirizina, prometazina, clorfeniramina, cimetidina, famotidina, ranitidina, nizatidina,
15 roxatidina, lafutidina, metronidazol, clorpromazina, flufenazina, proclorperazina, rimantadina, amantadina, emtricitabina, lamivudina, zidovudina, estavudina, zalcitabina, ritonavir, saquinavir, indinavir, nevirapina, ciprofloxacino, amoxicilina, voriconazol, posaconazol, oxcarbazepina, carbamazepina,
20 fenitoína, indinavir, nevirapina, ciprofloxacino, amoxicilina y

los similares o sales, hidratos, polimorfos, ésteres y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables usados ya sea solos o en combinación de los mismos.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, 5
caracterizada porque el polímero independiente de pH insoluble en agua en el intervalo de desde alrededor de 5% hasta alrededor de 30% en peso de la composición total se selecciona de un grupo que comprende polímeros de poliacrilato, Eudragit® RS, Eudragit® RSPO, Eudragit® RL o un polímero celulósico por ejemplo etil 10
celulosa, hidroxil etil celulosa, acetato de celulosa o mezclas de los mismos.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque los agentes que modifican la solubilidad en el intervalo desde alrededor de 5% hasta alrededor de 50% en peso de la composición final se seleccionan de un grupo que comprende azúcares, sólidos de almidón parcialmente hidrolizados, sólidos de jarabe de maíz parcialmente hidrolizados, sorbitol, xilitol, manitol, aminoácidos, ácidos débiles y los similares.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente lipídico presente en la composición de núcleo de la micropartícula en el intervalo desde alrededor de 5% hasta alrededor de 30% en peso de la composición 15
final, se selecciona de, pero no se limita a, un grupo que comprende cera de abeja, cera de carnauba, palmitato de cetilo, compritol® 888 ATO (gliceril behenato), gliceril monoestearato, precirol ATO (gliceril palmitoestearato), aceite de ricino hidrogenado, cera de parafina, ácido esteárico, alcohol 20
esterílico, gliceril trimiristato (Dynasan 114), gelucire,

57

sterotex® K o mezclas de los mismos.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de un grupo que comprende modificadores de la
5 viscosidad, agentes anti-aglutinante, agente de gelificación in-situ, agentes tixotrópicos, anti-oxidantes, colorantes, agentes saborizantes, edulcorantes, conservadores, agentes mejoradores de flujo, agentes quelantes, plastificantes, vehículos, agentes humectantes, agentes formadores de complejos, agentes
10 amortiguadores, conservadores, agentes de suspensión, modificadores de liberación usados ya sea solos o en combinación de los mismos.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición es las formulaciones farmacéuticas de liberación doble que ocultan el sabor para administración oral de agentes activos que producen sabor amargo o desagradable en la boca de un sujeto al administrarse.

9. Suspensión farmacéutica oral de liberación doble de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los microgránulos de liberación sostenida del fármaco están suspendidos en el medio acuoso de suspensión que comprende el fármaco o los microgránulos sin recubrir del
15 fármaco en una forma tal que la difusión del fármaco de los microgránulos de liberación sostenida al medio acuoso en suspensión es despreciable, lo que conduce a un perfil de disolución estable sobre un periodo prolongado de tiempo.

10. Un proceso para la preparación de composiciones de
20 conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las

58

formulaciones en polvo o granulares se pueden fabricar al usar las técnicas de granulación de fusión en caliente, en las cuales el fármaco se dispersa/disuelve en el lípido fundido en caliente y después de secar, los gránulos se forman en tamaño hasta el
5 intervalo requerido.

11. Un proceso para la preparación de composiciones de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

i) preparación de micropartículas que comprenden un núcleo y
10 al menos un recubrimiento,

ii) suspensión de la composición de la etapa (i) en un medio adecuado que contiene la fracción de liberación inmediata en forma de solución, forma suspendida o en forma de micropartículas no recubiertas para obtener una suspensión de liberación doble.

12. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición está preferiblemente en la forma de suspensión de liberación doble la cual está ya sea en la forma de suspensión lista para usar o en la forma de polvo listo para reconstituir previo al uso.

13. Un método de uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es para
15 el tratamiento de uno o más enfermedades o trastornos seleccionado de pero no limitado a un grupo que comprende infecciones virales, infecciones bacterianas, hipertensión, tratamiento de insuficiencia cardíaca, manejo de trastornos del SNC, epilepsia y diversos trastornos cardiovasculares que
20 dependen del agente activo usado en la composición.

59

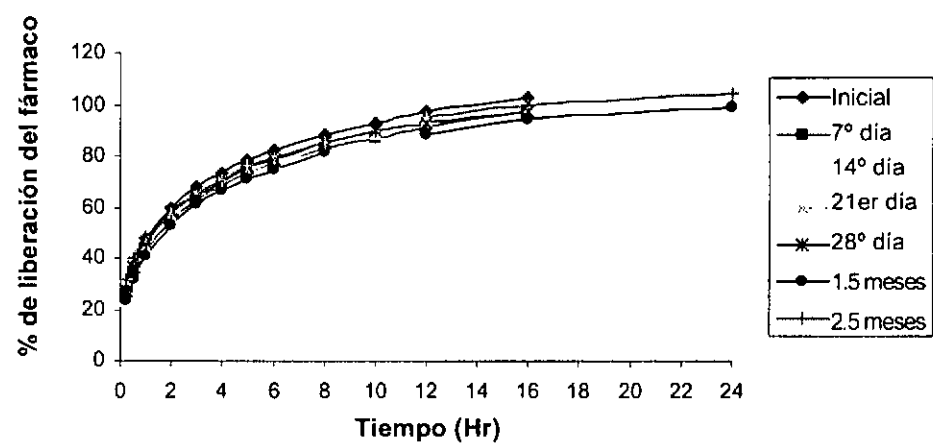
14. Uso de la composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, para el tratamiento de uno o más enfermedades o trastornos seleccionado de, pero no limitado a, un grupo que comprende infecciones virales, infecciones bacterianas, hipertensión, tratamiento de insuficiencia cardiaca, manejo de trastornos del SNC, epilepsia y diversos trastornos cardiovasculares que dependen del agente activo usado en la composición.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque es para la preparación de un medicamento para el tratamiento de uno o más enfermedades o trastornos seleccionado de, pero no limitado a, un grupo que comprende infecciones virales, infecciones bacterianas, hipertensión, tratamiento de insuficiencia cardiaca, manejo de trastornos del SNC, epilepsia y diversos trastornos cardiovasculares que dependen del agente activo usado en la composición.

16. Las composiciones farmacéuticas sustancialmente como se describen e ilustran en la presente por los ejemplos.

17. Los procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas sustancialmente como se describen e ilustran en la presente por los ejemplos.

Figura 1



61



- (51) International Patent Classification:
A61K 9/10 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IN2010/000013
- (22) International Filing Date:
8 January 2010 (08.01.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
30/DEL/2009 9 January 2009 (09.01.2009) IN
- (71) Applicant (for all designated States except US):
PANACEA BIOTEC LTD. [IN/IN]; B-1 Extn. / A-27,
Mohan Co-Operative Industrial Estate, Mathura Road,
New Delhi 110 044 (IN).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): JAIN, Rajesh
[IN/IN]; B-1 Extn. / A-27, Mohan Co-Operative Industri-
al Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044 (IN). SINGH, Sukhjeet [IN/IN]; B-1 Extn. / A-27, Mohan Co-
Operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi
110 044 (IN). DHAWAN, Sanju [IN/IN]; B-1 Extn. /
A-27, Mohan Co-Operative Industrial Estate, Mathura
Road, New Delhi 110 044 (IN).
- (74) Agent: GUPTA, Bhartee; B-1 Extn./A-27, Mohan
Co.op. Indl. Estate, Mathura Road, New Delhi 110 044
(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

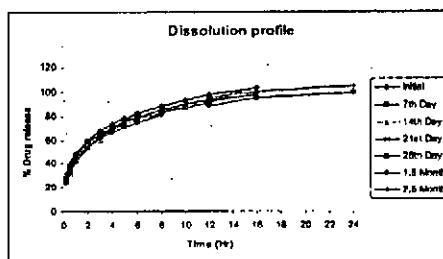
Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: DUAL RELEASE PHARMACEUTICAL SUSPENSION

Dissolution profile for the paracetamol dual release, reconstituted suspension for 2.5 months at room temperature:

Figure 1



(57) Abstract: Orally deliverable dual-release pharmaceutical suspensions, having a first portion comprising an immediate release form of the active in the solution form or granules or suspended form in the vehicle/medium preferably in the solution form and a second portion comprising a sustained-release form of active in the form of microgranules/microparticles suspended in the immediate release fraction of the solubilised active agent which comprise a core and at least one coat suitable for liquid dosage forms for the administration of the active ingredients, wherein the core comprises at least one active agent(s) or its pharmaceutically acceptable salts, derivatives, isomers, polymorphs, solvates, hydrates, analogues, enantiomers, tautomeric forms or mixtures thereof; optionally at least one water insoluble, and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipient(s); and at least one coat comprising at least one pH independent water-insoluble polymer(s) alongwith one or more pharmaceutically acceptable excipient(s).



No. 11-096477- -00000-0000

Fecha: 2011-08-01 14:58:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 62

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)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
PANACEA BIOTEC LTD.

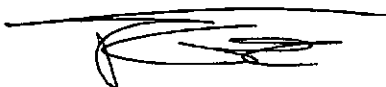
REFERENCIA	Radicación No.	11 096477
	Solicitud internacional	PCT/IN/2010/000013
	Fecha inicio fase nacional	09/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15079

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, 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.

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

23 SET. 2011

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