



No. 12-185243- 00003-0000

Fecha: 2013-05-16 16:03:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 57

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 12-185-243

Solicitante: SANOFL

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Título de la Nueva Creación: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACION POR VIA ORAL QUE COMPRENDE UNO O VARIOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN

Gaceta: 662 de 15 de febrero de 2013, No. de publicación 43

2. Datos del Opositor

☐

Persona Natural

☒

Persona Jurídica

TECNOQUIMICAS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

☒

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐Cuál

Número 890 300 466-5

Dirección Calle 23 No. 7-39 Ciudad Cali

Teléfono (092) 882.55.55 Fax: (092) 883.88.59 E-mail:

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS

79°152.473

44655

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

T.P. No.

Dirección del representante

Cra 17 No. 88-23 Of.205

Dirección electrónica

info@reyes-abogados.com

No. Fax

621.25.42

Número telefónico

621.26.31

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación

6. Fundamentos de la oposición

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000)

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI



NO



7. Anexos



Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud No. _____ Fecha: _____



Poder, si fuera el caso con el que se acredita la representación.



Pruebas de los fundamentos de la oposición



Copias para traslado

8. Firma

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

Nombre y apellidos

Firma

79.152.473

C.C.

44655

T.P.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 12-185-243

TÍTULO SOLICITADO: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL QUE COMPRENDE UNO O VARIOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN.

PUBLICACIÓN: Gaceta 662 de 15/02/2013, N° de publicación 43

PRIORIDAD: FR 105034 de 21/04/2010

SOLICITANTE: SANOFI.

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.

TRÁMITE: PRESENTACION DE OPOSICION

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente:

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **12-185-243**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUIMICAS S.A.**, legítimo interés para remitir esta Información, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION

La solicitud en trámite **12-185-243**, que se refiere a un procedimiento de preparación de una composición de principio activo medicamentoso que comprende (a) un centro granulado constituido por granos de principio activo aglomerados en presencia de aglomerante y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por matriz grasa, incumple los requisitos materiales para el otorgamiento de privilegio de patente de invención, tal como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, es necesario resaltar que la reivindicación 21, dirigida a la "utilización de una composición de principio activo medicamentoso" presentada en forma de sobres para suspensión bebible, polvos para tragar, comprimidos para masticar, comprimidos para tragar, comprimidos para chupar, comprimidos orodispersables o comprimidos dispersables en agua, busca bajo la apariencia de una reivindicación de uso, igualmente inaceptable, obtener privilegio sobre métodos de tratamiento basados en el suministro de la formulación pretendida, circunstancia inaceptable a la luz de la Decisión 486.

En adición a lo anterior, debo anotar que la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de ingredientes activos en cualquiera de sus presentaciones comerciales o formas farmacéuticas, es del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales, y que por ello no puede jamás cumplir con el requisito de Aplicación Industrial.

En otro aspecto, y ahora en relación con la novedad y el nivel inventivo de la solicitud, encontramos que la misma incumple tales requisitos a la luz de los siguientes documentos, en los cuales se revela con anterioridad el mismo procedimiento de preparación y se sugieren cada una de sus características técnicas esenciales, en forma similar a la pretendida en la presente solicitud. Veamos:

1) **Procedimiento** de preparación de una composición de **principio activo** medicamentoso que comprende:

(a) un **centro granulado** constituido por granos de principio activo aglomerados en presencia de **aglomerante** y

(b) una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por **matriz grasa**, composición en la que:

- el principio activo representa como mínimo 10%, de preferencia 20% o incluso 30% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto; el principio activo representa como máximo 48%, de preferencia como máximo 40%, de preferencia el principio activo representa de 20%, a menos de 40% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, más preferentemente el principio activo representa de 30 a 40% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;
- la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia de 51% a 65% en la matriz grasa que comprende opcionalmente un **adyuvante**, de preferencia se elige entre los agentes **hidrófilos**, los agentes **tensoactivos** o sus mezclas, y representando estos últimos menos de 10%, de preferencia de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;
- el aglomerante, de preferencia un agente hidrófilo elegido entre los polímeros hidrófilos o los agentes termofusibles, representa de 0.2 a 18% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia el aglomerante representa menos de 18% en peso para un agente termofusible o incluso de preferencia el aglomerante representa menos de 10% en peso para un polímero hidrófilo;
- el **diluyente** si es necesario, como agente de carga representa un contenido de 0 a 39% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;
- el **lubricante** si es necesario, como agente de flujo representa un contenido de 0 a 1,8% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto;

el procedimiento comprende las etapas de:

- 1) preparación del **centro granulado** por pulverización de una disolución acuosa que comprende el aglomerante o por pulverización del aglomerante en fusión sobre el principio activo solo o mezclado con un diluyente y/o lubricante;
- 2) recubrimiento por pulverización sobre los gránulos de dicha matriz grasa previamente fundida en un fusor a una temperatura de alrededor de 10 a 20°C superior a su punto de fusión;

3) enfriamiento de la composición obtenida.

Según o anterior, lo contenido en dicha reivindicación principal no es nuevo, pues dicho procedimiento se revelaba previamente en la publicación “**Method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising a matrix**” **WO 98/14176** (equivalente a la publicación francesa FR 2753904).

El documento francés enseña un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica de liberación modificada de principio activo (con liberación acelerada, prolongada o retardada) que comprende una matriz lipídica y un adyuvante, tal procedimiento se caracteriza porque consiste de los siguientes pasos:

- ✓ calentar y fluidizar una mezcla de polvo que contiene un principio activo y un adyuvante;
- ✓ fundir separadamente la matriz y
- ✓ cubrir dicho polvo por pulverización de la matriz sobre los gránulos individualizados;
- ✓ finalmente enfriar para permitir la solidificación del agente de matriz lipídica.

(57) Abrégé

Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif, comprenant un principe actif, un agent matriciel lipidique et un adjuvant, caractérisé en ce que: tout en chauffant et en fluidifiant, on mélange une poudre d'un composant sélectionné parmi le groupe comprenant le principe actif et l'adjuvant; séparément, on liquéfie, à chaud, ledit agent matriciel lipidique; puis on enrobe ladite poudre, par pulvérisation dudit agent matriciel lipidique sur les grains individualisés, et enfin, on abaisse la température afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

Dicho procedimiento proporciona así el enmascaramiento del sabor del principio activo, la disminución de las proporciones de los constituyentes, el número de operaciones, costos, y mejorada liberación del principio activo, aportando previamente la solución al problema técnico objetivo planteado en la presente solicitud colombiana en trámite, veamos:

CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION 1 CO 12-185-243	WO 98/14176 (FR 2753904)
Procedimiento	Abstract, pág 1, ln 6-7, 23-24
Principio activo	Abstract, pág 1, ln 6-7, 23-24
Centro granulado	Abstract,

	pág 2, ln 7-8
Aglomerantes o ligantes: polímeros hidrófilos o los agentes termofusibles	pág 1, ln 30-33; pág 2, ln 7-8 pág 5, ln 1-8 pág 7, ln 29 – 34 pág 8, ln 1 – 12
Matriz grasa	Abstract, pág 1, ln 6-7, 23-24
Adyuvante o agente matricial (agentes hidrófilos, tensoactivos o mezclas)	Abstract, pág 1, ln 30-33; pág 2, ln 7-8 pág 5, ln 1-8 pág 6, ln 24-26 pág 7, ln 29 – 34 pág 8, ln 1 – 12
Diluyente (opcional)	pág 2, ln 7-8
Lubricante (opcional)	pág 7, ln 29 – 34 pág 8, ln 1 – 12
Pulverización de una Disolución acuosa	pág 5, ln 1-8
Recubrimiento por pulverización sobre los gránulos previamente fundida	Abstract; pág 4, ln 27-34 pág 5, ln 1-8
Temperatura 10 – 20°C superior a su punto de fusión	Abstract; pág 4, ln 27-34
Enfriamiento	Abstract

Como se observa a simple vista, la composición de la reivindicación 1 **no es nueva** ya que no hay características técnicas esenciales que la diferencien de las enseñanzas divulgadas en la publicación mencionada.

(pág 1, ln 6-7, 23-24)

5

L'invention concerne un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif, comportant une matrice.

Dans ce type de composition, le principe actif est dispersé ou enrobés dans un système solide, appelé matrice. La libération du principe actif hors de la matrice est effectuée par contact des liquides biologiques avec ladite matrice. Plus précisément, les liquides biologiques migrent à travers la matrice et solubilisent les principes actifs et ceux-ci sont libérés par diffusion à travers la matrice qui, simultanément, module le flux de libération.

La publicación internacional WO 98/14176 en mención, sugiere claramente un procedimiento de fabricación de una composición farmacéutica que comprende una matriz, en la cual el principio activo es recubierto de la misma manera que en la presente solicitud.

(pág 1, ln 30-33)

30 On distingue les matrices hydrophiles et les matrices hydrophobes.

Dans les compositions comportant une matrice hydrophile, la matrice est constituée d'un polymère hydrophile insoluble dont la concentration est comprise entre 25 % et plus de 50 % du poids de la composition, donc élevée. Ce polymère est
35 choisi parmi les esters de cellulose, les esters carboxyviniliques, ou encore les esters acryliques ou méthacryliques. Au contact des liquides biologiques, la matrice s'hydrate et gonfle, formant un réseau très dense de polymères à travers lesquels diffusent les principes actifs solubles. Par ailleurs, on peut être amené à ajouter des

En dicha publicación internacional francesa, se diferencian las matrices hidrófobas y además las hidrófilas tal y como se pretende proteger en el procedimiento reivindicado en la solicitud colombiana en trámite. Dicha matriz está constituida por un polímero hidrófilo, el cual es uno de los aglomerantes elegidos por la solicitud.

(pág 2, ln 7-8)

Ces compositions sont obtenues par granulation puis compression du mélange formés du polymère, des principes actifs et des divers adjuvants. Ces techniques font souvent appel à l'emploi de solvants organiques, qu'il est ensuite indispensable de
10 récupérer, pour éviter leur dispersion dans l'atmosphère. En outre, il peut subsister dans le produit final des traces de solvant toxiques, lesquelles traces doivent être nécessairement quantifiées.

Se observa, además, que tales composiciones se obtienen por granulación y posterior compresión de la mezcla formada por el polímero, por el o los principios activos seleccionados y por los diversos adyuvantes y al igual que en la solicitud colombiana se trata de técnicas que requieren a menudo de solventes o diluyentes de ser necesario.

(pág 4, ln 27-34)

25

Selon une autre caractéristique de l'invention, la température du mélange d'agent matriciel liquéfié et d'air de pulvérisation doit être supérieure de 35° C à 60° C à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique.

30

De même, la température de l'air de fluidisation et celle de la poudre doit être égale à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique, plus ou moins 10°C.

La publicación francesa referida muestra que previamente se debe fundir la matriz lipídica a altas temperaturas para posteriormente recubrir por pulverización sobre dichos gránulos previamente fundidos a una temperatura de más o menos 10°C ó de 10 a 20°C tal y como se pretende proteger en la solicitud colombiana en

trámite, es decir, tal documento enseñaba exactamente como debía realizarse el recubrimiento en cuanto al parámetro "temperatura" y coincide con lo revelado en la presente solicitud.

(pág 5, ln 1-8)

5

De plus, la pulvérisation de l'agent matriciel lipidique peut être effectuée par la technique dite « AIR SPRAY », c'est-à-dire une pulvérisation liquide sous pression en présence d'air comprimé.

5 Selon une première forme de réalisation, on utilise une poudre comprenant le principe actif et l'adjuvant. En d'autres termes, après mélange et fluidisation de l'ensemble des constituants de la poudre, on pulvérise l'agent matriciel lipidique sur les grains individualisés obtenus.

Como se puede observar, también encontramos cómo la publicación francesa enseña que la pulverización de la matriz lipídica se efectúa por pulverización líquida ó por pulverización de una disolución acuosa para así llevar a cabo la preparación del centro granulado, tal y como lo presenta la solicitud colombiana.

Además muestra que, según una primera forma de realización se puede utilizar un polvo que comprende el principio activo y el adyuvante, tal como la solicitud en trámite, en donde se pulveriza el aglomerante en fusión sobre el principio activo solo o mezclado.

(pág 5, ln 10 – 11)

10 Lorsqu'on désire conditionner le produit obtenu sous ~~forme de sachet ou de gélule~~, on règle la pression d'air de pulvérisation et le débit de pulvérisation d'agent matriciel lipidique à une valeur permettant de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

15 Lorsqu'on désire ~~obtenir des comprimés~~, les grains enrobés sont soumis à une étape de compression.

De otro lado, la publicación francesa tantas veces mencionada, enseña que la composición podía ser acondicionada en forma de sobres o comprimidos, tal como se pretende proteger en la presente solicitud colombiana.

(pág 6, ln 24-26)

Pour résoudre le problème d'obtenir une composition dont les proportions de 25 constituants sont faibles, on utilise une quantité d'agent matriciel représentant en poids de 1 à 15 % de la composition finale, avantageusement de 2 à 5 %.

Así mismo, en dicha anterioridad se muestran además las proporciones adecuadas de agente matricial o adyuvantes las cuales preferiblemente deben estar entre 2 – 5%, porcentajes que se encuentran dentro de lo seleccionado por la solicitud de invención, es decir de 1 a 3%, de tal forma que un experto medianamente versado en la materia sabría que con tales porcentajes seleccionados no hay lugar a equivocación alguna dado que son las cantidades que le permitirán obtener un recubrimiento regular y que le harán más económico su procedimiento de fabricación de acuerdo a lo previamente enseñado por la publicación WO 98/14176 ó FR 2753904, por lo cual las soluciones al problema técnico objetivo ofrecidas por la presente solicitud colombiana en trámite ya se habían logrado en la publicación francesa.

(pág 7, ln 1 – 7)

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, on utilise, en tant qu'agent matriciel lipidique un ester d'acide behénique et d'alcool.

Avantageusement, l'alcool est choisi dans le groupe comprenant le glycérol, le polyglycérol, le propylène glycol, le propylène glycol associé à l'oxyde d'éthylène et le polyéthylène glycol.

Por si fuera poco, la publicación francesa revela que la matriz grasa está constituida por ésteres de ácidos grasos y alcoholes, de la misma forma como lo pretende proteger la presente solicitud colombiana en sus reivindicaciones 8 y 9:

(pág 7, ln 29 – 34)

Selon une autre caractéristique de l'invention, l'adjuvant est choisi parmi les agents diluants hydrophobes, les agents diluants hydrophiles, les agents liants, les agents lubrifiants, seuls ou en mélange.

Dans une forme avantageuse de réalisation, l'agent diluant hydrophobe est le phosphate dicalcique et l'agent diluant hydrophile est le lactose.

Adicionalmente, sugiere elegir como adyuvante agentes diluyentes hidrófobos o agentes diluyentes hidrófilos (ej: lactosa ó fosfato dicalcico tal como se revela en la reivindicación 11 de la solicitud en trámite), agentes ligantes (ó aglomerantes, como se nombran en la solicitud, ej: polivinilpirrolidona o povidona, tal como se revela en la reivindicación 6), y agentes lubricantes, solos o en mezcla (ver reivindicación independiente 1):

(pág 8, ln 1 – 12)

Par ailleurs, l'utilisation du lactose, en tant qu'agent diluant hydrophile, permet d'ajuster l'équilibre hydrophile/lipophile nécessaire pour la libération de principe actif.

Pour favoriser la compressibilité des grains lors de la fabrication de comprimés, on utilise en temps qu'agent liant, le polyvinylpyrrolidone, ce qui permet de diminuer les forces de compression de la composition pharmaceutique.

Pour éviter l'adhésion de la poudre sur les parois de la machine lors de l'opération de compression, la composition pharmaceutique comprend un agent lubrifiant choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium et le talc siliconé, seuls ou en combinaison.

Finalmente, como podemos observar en el párrafo siguiente, también menciona cuáles son los principios activos susceptibles de ser fabricados por medio del procedimiento reivindicado (ej paracetamol o acetaminofén e ibuprofeno, tal como se pretende proteger en la reivindicación 16 de la solicitud en trámite):

(pág 9 ln 2):

La figure 3 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de granulés enrobés (3A) et de comprimés (3C) de paracétamol fabriqués selon le procédé de l'invention.

La figure 4 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot pilote de comprimés d'ibuprofène réalisé par granulation par voie humide.

Como se evidencia a través de los argumentos anteriores, **los elementos y etapas** que caracterizan el procedimiento de la reivindicación independiente (1), e incluso adyuvantes, aglomerantes, diluyentes, lubricantes, tensoactivos, principios activos, etc., habían sido divulgados previamente en el estado de la técnica, en consecuencia, dicha anterioridad y las enseñanzas sugeridas allí, demuestran que

la solicitud colombiana en trámite no representa absolutamente ningún aporte novedoso ni mucho menos nivel inventivo.

Adicional a la publicación internacional WO 98/14176, se encuentran también otras publicaciones donde se revela con exactitud que el procedimiento que se pretende proteger ya era conocido, veamos por ejemplo la publicación **WO 2005/065639 "Novel pharmaceutical compositions"**.

(57) Abstract: A dosage form comprising of an active ingredient as modified release and an active ingredient as immediate release. Wherein the modified release active ingredient is selected from high dose, low solubility active ingredients or low dose, low solubility active ingredients or low dose, high solubility active ingredients and the immediate release active ingredient is selected from low dose active ingredients.

En este documento, claramente se evidencia que la práctica de elaborar composiciones farmacéuticas de liberación modificada que comprenden una capa interna y otra externa, en donde la capa interna contiene un ingrediente activo y puede estar compuesta de excipientes comúnmente utilizados tales como lubricantes, surfactantes o tensoactivos, aglomerantes o ligantes, plastificantes, diluyentes, etc tal y como lo reivindica la solicitud colombiana en cuestión, era ampliamente reconocida en el estado de la técnica:

página 7:

(i) Inner portion- Inner portion comprises of a low dose active ingredient and includes one or more commonly used excipients in oral immediate release pharmaceutical formulations.

página 9

As indicated above the inner portion of the present invention may comprise auxiliary excipients such as for example diluents, binders, lubricants, surfactants, disintegrants, plasticisers, anti-tack agents, opacifying agents, pigments, and such like. As will be appreciated by those skilled in the art, the exact choice of excipient and their relative amounts will depend to some extent on the final oral dosage form.

Suitable diluents include for example pharmaceutically acceptable inert fillers such as microcrystalline cellulose, lactose, starch, dibasic calcium phosphate, saccharides, and/or mixtures of the foregoing. Examples of (...)

indapamide, estradiol, nitric oxide, ketorolac tromethamine, clonazepam, granisetron, lamotrigine, fluvastatin sodium, levonorgestrel, levothyroxine sodium, atorvastatin calcium, lisinopril, minoxidil, loperamide, loratidine, lorazepam, lovastatin, pravastatin sodium, fluvoxamine maleate, acetaminophen, acyclovir, aminocaproic acid, pitavastatin, rosuvastatin, dalvastatin, sertraline, pitavastatin, rosuvastatin, dalvastatin, escitalopram, sertraline, celecoxib, parecoxib, valdecoxib, glibenclamide (glyburide), glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide, tolbutamide, clorpropamide, gliquidone, nateglinide, glyburide, glisoxepid, glibornuride, phenbutamide, tolcyclamide, repaglinide, troglitazone, ciglitazone, nicoglitazone, enoglitazone, acarbose, voglibose, emiglitazone.

página 10:

Suitable binders include for example starch, povidone, hydroxypropylmethylcellulose, pregelatinised starch, hydroxypropylcellulose and/or mixtures of the foregoing.

(ii) **Outer Portion:** The outer portion comprises of a) micro matrix particles containing high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agent, b) coating of Micro matrix particles with one or more hydrophobic release controlling agents. The outer portion

página 12:

Examples of high dose, low solubility active ingredients comprises of but not limited to cefuroxime axetil, acetylsalicylic acid, ibuprofen, gemfibrozil, sulfasalazine, acyclovir, cefadroxil, amoxicillin, cefaclor, ticlopidine hydrochloride, ciprofloxacin hydrochloride etc. Other drugs suitable for use and meeting the solubility and dose criteria described above will be apparent to those skilled in the art.

página 14:

ozokerite, fatty alcohols such as cetostearyl alcohol, stearyl alcohol, cetyl alcohol and myristyl alcohol, and fatty acid esters such as glyceryl monostearate, glycerol distearate, glycerol monooleate, acetylated monoglycerides, tristearin, tripalmitin, cetyl esters wax, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate, and hydrogenated castor oil.

página 15:

The outer portion can also include a material that improves the processing of the release controlling agents. Such materials are generally referred to as "plasticisers" and include, for example, adipates, azelates, benzoates, citrates, isoebucaes, phthalates, sebacates, ~~stearates~~, tartrates, polyhydric alcohols and glycols.

La publicación enseña el uso de ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas, sus alcoholes grasos correspondientes y de estearatos tal y como se pretende proteger en la reivindicación 8 y 9 respectivamente, en la presente solicitud colombiana.

Finalmente, la publicación internacional **WO 2005/065639** mencionada, enseña un método de preparación en donde se prepara por separado la capa interna de la externa (ver página 15). La capa interna prepara los gránulos por granulación y los mezcla adicionando una solución de aglutinante, en donde el granulado seco así obtenido se mezcla con lubricantes y desintegrantes, como se revela en la presente solicitud colombiana en trámite.

Por su parte, la capa externa se prepara por métodos conocidos en el estado del arte, mezclando y granulando el ingrediente activo con adición de un solvente generando así unas partículas que luego serán cubiertas por una solución de agentes de liberación, tales como la aplicación de spray.

De ésta forma se comprueba una vez más que tales procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, que contienen un centro granulado y una capa de recubrimiento no son nuevos pues ya había sido desarrollados y eran plenamente conocidos en el estado del arte.

Como se observa, la solicitud colombiana en trámite incumple los requisitos fundamentales de novedad y nivel inventivo para merecer el privilegio de patente de invención, ya que como se dijo, el procedimiento revelado se describe en el estado de la técnica mediante los dos documentos previamente mencionados e incluso, si se empleara solo uno de ellos, quedó plenamente demostrado que dicho procedimiento es totalmente carente del requisito de novedad.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente solicito que su Despacho se abstenga de

conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Publicación francesa FR2753904 equivalente a WO 98/14176 publicada el 9 de abril de 1998, todo el documento.
- Publicación internacional WO2005/065639 publicada el 21 de julio de 2005, todo el documento.

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Certificado de existencia y representación legal de TECNOQUIMICAS S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta

ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Calle 23 N° 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :

A61K 9/16, 9/50

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 98/14176

(43) Date de publication internationale:

9 avril 1998 (09.04.98)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01710

(22) Date de dépôt international: 29 septembre 1997 (29.09.97)

(30) Données relatives à la priorité:

96/12156

1er octobre 1996 (01.10.96)

FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GATEF-FOSSE S.A. [FR/FR]; 36, chemin de Genas, F-69800 Saint Priest (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FARAH, Nabil [FR/FR]; 128, avenue Berthelot, F-69007 Lyon (FR). BARTHELEMY, Philippe [FR/FR]; 12, allée des Feuillantines, F-69780 Moins (FR). JOACHIM, Joseph [FR/FR]; Clos Saint Cyr, 32, allée de Saint Cyr, F-13010 Marseille (FR).

(74) Mandataires: VUILLERMOZ, Bruno etc.; Cabinet Laurent & Charras, 20, rue Louis Chirpaz, Boîte postale 32, F-69131 Ecully Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.*

(54) Title: METHOD FOR PREPARING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH MODIFIED RELEASE OF THE ACTIVE PRINCIPLE, COMPRISING A MATRIX

(54) Titre: PROCEDE DE FABRICATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPE ACTIF, COMPORTANT UNE MATRICE

(57) Abstract

The invention concerns a method for preparing a pharmaceutical composition with modified release of the active principle, comprising an active principle, a lipidic matrix agent and an additive characterised in that it consists in the following steps: while heating and fluidising, mixing a powder of one constituent selected among the group comprising the active principle and the additive; separately, hot liquefying said lipidic matrix agent; then coating said powder, by pulverising said lipidic matrix agent on the individualised granules; and finally lowering the temperature so as to enable the solidification of the lipidic matrix agent.

(57) Abrégé

Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif, comprenant un principe actif, un agent matriciel lipidique et un adjuvant caractérisé en ce que: tout en chauffant et en fluidisant, on mélange une poudre d'un composant sélectionné parmi le groupe comprenant le principe actif et l'adjuvant; séparément, on liquéfie, à chaud, ledit agent matriciel lipidique; puis on enrobe ladite poudre, par pulvérisation dudit agent matriciel lipidique sur les grains individualisés, et enfin, on abaisse la température afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

PROCEDE DE FABRICATION D'UNE COMPOSITION
PHARMACEUTIQUE A LIBERATION MODIFIEE DE PRINCIPE ACTIF,
COMPORTANT UNE MATRICE

5

L'invention concerne un procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif, comportant une matrice.

Par « composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif », on désigne les compositions pharmaceutiques à libération accélérée, prolongée et différée de principe actif.

Il existe différents types de compositions pharmaceutiques à libération modifiée de principe actif. On utilise notamment des compositions comprenant d'une part, des granulés non enrobés constituant la dose de principe actif immédiatement disponible et d'autre part, des granulés enrobés assurant la libération modifiée de principe actif.

On utilise également des compositions comportant un effet matriciel.

L'invention se rapporte plus particulièrement au procédé de fabrication de ces dernières.

Dans ce type de composition, le principe actif est dispersé ou enrobés dans un système solide, appelé matrice. La libération du principe actif hors de la matrice est effectuée par contact des liquides biologiques avec ladite matrice. Plus précisément, les liquides biologiques migrent à travers la matrice et solubilisent les principes actifs et ceux-ci sont libérés par diffusion à travers la matrice qui, simultanément, module le flux de libération.

On distingue les matrices hydrophiles et les matrices hydrophobes.

Dans les compositions comportant une matrice hydrophile, la matrice est constituée d'un polymère hydrophile insoluble dont la concentration est comprise entre 25 % et plus de 50 % du poids de la composition, donc élevée. Ce polymère est choisi parmi les esters de cellulose, les esters carboxyviniliques, ou encore les esters acryliques ou méthacryliques. Au contact des liquides biologiques, la matrice s'hydrate et gonfle, formant un réseau très dense de polymères à travers lesquels diffusent les principes actifs solubles. Par ailleurs, on peut être amené à ajouter des

produits lipidiques dans la composition, notamment des esters de glycérol, comme illustré par exemple dans le document FR-B-2 573 307, et ce, pour moduler le gonflement matriciel. En outre, ces compositions renferment de nombreux adjuvants, souvent onéreux, à des concentrations élevées, ce qui augmente considérablement le
5 coût de la composition.

Ces compositions sont obtenues par granulation puis compression du mélange formés du polymère, des principes actifs et des divers adjuvants. Ces techniques font souvent appel à l'emploi de solvants organiques, qu'il est ensuite indispensable de
10 récupérer, pour éviter leur dispersion dans l'atmosphère. En outre, il peut subsister dans le produit final des traces de solvant toxiques, lesquelles traces doivent être nécessairement quantifiées.

En d'autres termes, la préparation de ces compositions conduit à un coût de
15 production élevé, dû au coût des différents constituants de la composition, à leurs proportions élevées et aux contraintes techniques à surmonter.

Dans les compositions comportant une matrice hydrophobe, la matrice est constituée d'un agent matriciel lipidique, d'origine naturelle, par exemple les cires
20 d'abeilles, possédant une innocuité élevée, mais dont la composition d'un lot à l'autre varie et dont la stabilisation dans le temps reste peu satisfaisante.

Comme précédemment, ces compositions sont généralement obtenues par granulation, par voie humide ou solvant, puis compression, faisant appel à des
25 proportions élevées de chacun des constituants.

Le but de l'invention est donc de proposer un nouveau procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif en ayant pour objectif de diminuer de manière significative le nombre et les proportions de
30 chacun des constituants de même que le nombre d'opérations, permettant ainsi d'obtenir une formulation simple à mettre en œuvre, et de faible coût et reproductible.

Pour résoudre l'ensemble de ces problèmes, l'invention propose procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée de principe actif,
35 comprenant au moins un principe actif, un agent matriciel lipidique constitué d'un ester d'au moins un acide gras et d'alcool, et au moins un adjuvant.

Ce procédé se caractérise en ce que :

- tout en chauffant et en fluidisant, on mélange une poudre constituée d'au moins un composant sélectionné parmi le groupe comprenant le principe actif et l'adjuvant, afin d'obtenir des grains individualisés,
- 5 - séparément, on liquéfie, à chaud, ledit agent matriciel lipidique,
- puis on enrobe à chaud ladite poudre, par pulvérisation dudit agent matriciel lipidique sur les grains individualisés,
- et enfin, on abaisse la température de l'ensemble afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

10

En d'autres termes, l'invention réside dans la mise en œuvre d'un procédé spécifique qui permet de diminuer le nombre d'adjuvants nécessaire à la réalisation de la composition, et donc d'aboutir à une formule extrêmement simple et de faible coût.

- 15 En outre, le procédé de l'invention ne nécessite pas de phase d'évaporation, ni de phase de séchage, puisqu'il ne requiert pas d'étape de granulation par voie humide ou solvant, permettant ainsi de s'affranchir de tout risque dû à la présence de résidus toxiques dans le produit final. De plus, il n'est plus besoin d'effectuer le dosage des traces de solvants, analyse très coûteuse.

20

Selon le procédé de l'invention, on peut modifier les conditions de pulvérisation et donc les caractéristiques d'enrobage pour jouer sur le profil de libération du principe actif, en faisant varier plusieurs paramètres, dont les caractéristiques de réglage restent simples.

25

Ainsi, on peut augmenter la pression d'air de pulvérisation afin de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

- Avantageusement, on peut diminuer simultanément le débit de pulvérisation de
30 l'agent matriciel lipidique.

On obtient dans ce cas un profil de libération de principe actif, c'est-à-dire un pourcentage de dissolution en fonction du temps très bas, correspondant à une libération lente du principe actif.

- 35 A l'inverse, on peut diminuer la pression d'air de pulvérisation afin de favoriser l'agglomération des grains entre eux.

Avantageusement, on peut augmenter simultanément le débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique.

On obtient dans ce cas un profil de libération des grains obtenus très élevé,
5 correspondant à une libération rapide du principe actif.

En pratique, et en fonction de la masse de poudre mise en œuvre, la valeur du débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique est de deux à quatre fois plus élevé lorsqu'on désire favoriser l'agglomération des grains entre eux que lorsqu'on désire
10 favoriser la formation d'un film homogène autour des grains.

En revanche, la valeur de la pression d'air de pulvérisation est de un à deux fois plus faible lorsqu'on désire favoriser l'agglomération des grains entre eux que lorsqu'on désire favoriser la formation d'un film homogène autour des grains.
15

Selon le procédé de l'invention, il est possible, après avoir déterminé un profil de libération de principe actif donné, de faire varier les valeurs de pression d'air de pulvérisation et de débit de pulvérisation tout au long de l'étape d'enrobage, permettant de favoriser la formation d'un film homogène autour des grains ou de
20 favoriser l'agglomération des grains.

Une fois la séquence de la durée de la pression d'air de pulvérisation et du débit de pulvérisation déterminée, l'opération d'enrobage peut être effectuée en continu et de façon automatisée.
25

Selon une autre caractéristique de l'invention, la température du mélange d'agent matriciel liquéfié et d'air de pulvérisation doit être supérieure de 35° C à 60° C à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique.

30 De même, la température de l'air de fluidisation et celle de la poudre doit être égale à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique, plus ou moins 10°C.

Par ailleurs pour obtenir un mélange de grains individualisés, on utilise un appareil à lit d'air fluidisé ou un appareil à turbine.

35

De plus, la pulvérisation de l'agent matriciel lipidique peut être effectuée par la technique dite « AIR SPRAY », c'est-à-dire une pulvérisation liquide sous pression en présence d'air comprimé.

- 5 Selon une première forme de réalisation, on utilise une poudre comprenant le principe actif et l'adjuvant. En d'autres termes, après mélange et fluidisation de l'ensemble des constituants de la poudre, on pulvérise l'agent matriciel lipidique sur les grains individualisés obtenus.
- 10 Lorsque l'on désire conditionner le produit obtenu sous forme de sachet ou de gélule, on règle la pression d'air de pulvérisation et le débit de pulvérisation d'agent matriciel lipidique à une valeur permettant de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.
- 15 Lorsque l'on désire obtenir des comprimés, les grains enrobés sont soumis à une étape de compression.

De façon tout à fait surprenante, on observe que dans le cas où on enrobe les grains individualisés tout en favorisant la formation d'un film homogène autour
20 desdits grains, alors qu'ils présentent un profil de libération très bas avant compression, ceux-ci présentent au contraire un profil de libération élevé après compression.

A l'inverse, et de façon tout aussi surprenante, dans le cas où l'on favorise
25 l'agglomération des grains individualisés, alors que lesdits grains présentent un profil de libération élevé avant compression, au contraire ils présentent un profil de libération bas après compression.

Comme déjà dit, il apparaît donc très avantageux de faire varier les conditions de
30 pulvérisation tout au long de l'opération d'enrobage afin de favoriser plus ou moins la libération du principe actif.

Selon une autre forme de réalisation de l'invention, on utilise une poudre constituée exclusivement du principe actif.

35 Selon cette technique, les grains de principe actif enrobés sont mélangés à froid avec des adjuvants non enrobés.

De même, on peut utiliser une poudre constituée exclusivement d'adjuvant(s).

Dans ce cas, les grains d'adjuvants enrobés sont mélangés avec le principe actif
5 non enrobés.

Comme précédemment, afin d'obtenir des comprimés, le mélange obtenu est soumis à une étape de compression.

10 Le mélange obtenu peut être directement conditionné sous forme de sachets ou gélules.

Pour éviter l'adhésion des grains enrobés obtenus, que ce soit dans le cas où l'ensemble des grains est traité, ou que ce soit dans le cas où une partie seulement des
15 grains est traitée, on intercale entre l'étape d'enrobage et l'étape de mise en forme pharmaceutique, une étape de lubrification des grains.

Par ailleurs, pour obtenir une meilleure stabilité de la composition pharmaceutique, c'est-à-dire pour minimiser les modifications relatives à la libération
20 du/des principes actifs dans le temps, les granulés ou comprimés obtenus peuvent être soumis à une étape de mûrissement dans une étuve, pendant au moins 8 heures, à une température comprise entre 45 et 60° C, avantageusement 55° C.

Pour résoudre le problème d'obtenir une composition dont les proportions de
25 constituants sont faibles, on utilise une quantité d'agent matriciel représentant en poids de 1 à 15 % de la composition finale, avantageusement de 2 à 5 %.

Pour une valeur inférieure à 1% d'agent matriciel lipidique, on ne parvient pas à obtenir un enrobage régulier.

30

Pour une valeur supérieure à 15%, le procédé devient beaucoup moins intéressant économiquement.

Ces proportions sont donc très faibles par rapport à celles utilisées dans l'art
35 antérieur, notamment dans le document précité FR-B-2 573 307, dans lequel les proportions décrites sont largement supérieures à 15 % en poids de la composition finale, en général 30%.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention, on utilise, en tant qu'agent matriciel lipidique un ester d'acide béhénique et d'alcool.

5 Avantageusement, l'alcool est choisi dans le groupe comprenant le glycérol, le polyglycérol, le propylène glycol, le propylène glycol associé à l'oxyde d'éthylène et le polyéthylène glycol.

Ces agents matriciels, présentent l'avantage d'avoir un point de fusion supérieur
10 à 50° C, ce qui évite leur désintégration à la température de compression. Par ailleurs, ce point de fusion est supérieur à la température interne du corps humain (37° C), ce qui permet à l'agent lipidique d'avoir un comportement matriciel plus marqué.

En outre, la pulvérisation d'un ester d'acide gras et d'alcool en tant qu'agent
15 matriciel lipidique, permet outre le fait d'accélérer ou de ralentir la libération du principe actif, de masquer par ailleurs le goût de la matière première. Ceci présente un réel intérêt dans la mesure où aucune des techniques de masquage actuelles ne permet de masquer le goût des matières premières sans ralentir excessivement la libération du principe actif.

20

Avantageusement, on utilise l'ester d'acide béhénique et de glycérol présentant un point de fusion compris entre 69 et 74° C, donc bien supérieur à 50° C. Cet ester résulte de l'estérification directe de l'acide béhénique sur le glycérol pour aboutir à un mélange de mono-, di-, et tribéhénate de glycérol.

25

Selon un autre mode de réalisation, l'agent matriciel lipidique est un ester d'acide palmitostéarique et d'alcool.

Selon une autre caractéristique de l'invention, l'adjuvant est choisi parmi les
30 agents diluants hydrophobes, les agents diluants hydrophiles, les agents liants, les agents lubrifiants, seuls ou en mélange.

Dans une forme avantageuse de réalisation, l'agent diluant hydrophobe est le phosphate dicalcique et l'agent diluant hydrophile est le lactose.
35

Le phosphate dicalcique présente l'avantage d'être d'un coût très faible, ce qui contribue à réduire le coût final de la composition.

Par ailleurs, l'utilisation du lactose, en tant qu'agent diluant hydrophile, permet d'ajuster l'équilibre hydrophile/lipophile nécessaire pour la libération de principe actif.

5

Pour favoriser la compressibilité des grains lors de la fabrication de comprimés, on utilise en temps qu'agent liant, le polyvinylpyrrolidone, ce qui permet de diminuer les forces de compression de la composition pharmaceutique.

10 Pour éviter l'adhésion de la poudre sur les parois de la machine lors de l'opération de compression, la composition pharmaceutique comprend un agent lubrifiant choisi dans le groupe comprenant le stéarate de magnésium et le talc siliconé, seuls ou en combinaison.

15 Avantageusement, le talc siliconé est composé de 80 % de talc et de 20 % d'huile de silicone.

L'invention concerne également la composition obtenue par le procédé précédemment décrit.

20

Néanmoins, cette composition pharmaceutique à libération modifiée peut être obtenue par d'autres procédés, et notamment celui de la granulation par voie humide, dans lequel on utilise l'eau en tant que solvant de granulation.

25 On effectue ainsi de manière connue une granulation par voie humide des produits constituant la poudre pour parvenir à l'obtention de granulés qui sont, soit introduits dans des capsules, soit agglomérés par pression pour obtenir des comprimés.

Les avantages qui découlent de l'invention ressortiront mieux des exemples de
30 réalisation suivants.

La figure 1 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution de lots de comprimés de théophylline préparés par le procédé de l'invention.

35 La figure 2 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de granulés enrobés (2A,2B) et de comprimés (2C) d'acide acétylsalicylique fabriqué selon le procédé de l'invention.

La figure 3 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de granulés enrobés (3A) et de comprimés (3C) de paracétamol fabriqués selon le procédé de l'invention.

5

La figure 4 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot pilote de comprimés d'ibuprofène réalisé par granulation par voie humide.

La figure 5 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de comprimés de phényl propanolamine et de chlorphéniramine réalisé par granulation par voie humide.

La figure 6 est une représentation en fonction du temps du profil de dissolution d'un lot de comprimés de théophylline réalisé par granulation par voie humide.

15

Exemple 1

On prépare un mélange de 3 kg de poudre comprenant :

- | | |
|---|---------|
| - principe actif : théophylline | 1 920 g |
| - agent diluant hydrophobe : phosphate dicalcique dihydraté | 90 g |
| - agent liant : polyvinylpyrrolidone | 90 g |

20

On prépare quatre lots de granulés par le procédé de l'invention, comprenant les étapes suivantes :

- on tamise le mélange de poudre obtenu ;
- 25 - on mélange en chauffant ladite poudre au moyen d'un lit d'air fluidisé, afin d'obtenir des grains individualisés ;
- on liquéfie séparément l'agent matriciel lipidique (bêhénate de glycérol commercialisé par le Demandeur sous la marque COMPRITOL ® 880 ATO) à 120° Celsius ;
- 30 - on pulvérise l'agent matriciel lipidique sur le mélange de poudre chauffé,
- et enfin, on abaisse la température afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

On réalise ces étapes en faisant varier différents paramètres soit pour favoriser la formation d'un film homogène autour des grains, soit pour favoriser l'agglomération des grains conformément au tableau suivant :

35

Paramètres	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4
% en poids d'agent matriciel lipidique (COMPRITOL ® 888 ATO)	5	4	4	5
Débit d'air de fluidisation (m³/h)	80	110	80	80
5 Agglomération				
Pression d'air d'atomisation (bar)	2		1,5	1,5
Température du lit de poudre (°C)	70		70	74
Débit de pulvérisation de COMPRITOL ® -(g/mn)	42		40	40
10 Enrobage				
Pression d'air d'atomisation (bar)	2,5	3,5	2	2
Température du lit de poudre (°C)	70	66	71	70
Débit de pulvérisation de COMPRITOL ® (g/mn)	41	20	40	40
15				

Les granulés ainsi obtenus sont mélangés dans un mélangeur avec un lubrifiant comprenant 1 % de stéarate de magnésium et 2 % de talc siliconé par rapport au poids de la préparation, pendant 10 minutes.

20 Pour obtenir du talc siliconé, on incorpore un taux de 20 % en poids d'huile de silicone (diméthicone fluide 100 CST de DOW CORNING) dans 80 % de talc en poids).

25 Sur la figure 1, on a représenté le profil de dissolution de lots de comprimés obtenus après une étape de compression des granulés, selon les paramètres du tableau précédent, comprenant 100 milligrammes de théophylline.

- La courbe 1 correspond au lot 1.
- La courbe 2 correspond au lot 2.
- 30 La courbe 3 correspond au lot 3.
- La courbe 4 correspond au lot 4.

Ces courbes montrent que la libération de principe actif de la matrice sont fonction des paramètres de pression d'air de pulvérisation et de pulvérisation de 35 l'agent matriciel lipidique.

Concernant le lot 1, on favorise d'abord l'agglomération des grains en maintenant la pression d'air de pulvérisation à 2 bars, puis on augmente cette pression à 2,5 bars afin de favoriser la formation d'un film homogène autour des grains.

- 5 Dans ce cas, on obtient après compression un profil de libération relativement élevé.

Concernant le lot 2, on favorise d'avantage la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains en fixant la pression d'air de
10 pulvérisation à 3,5 bars et en diminuant le débit de pulvérisation.

On obtient de façon tout à fait surprenante après compression un profil de libération très élevé.

- 15 Concernant les lots 3 et 4, on ajuste les pressions d'air de pulvérisation à des valeurs permettant de favoriser l'agglomération des grains (1,5 bar) puis la formation du film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains (2 bars), et ce en continu au cours de l'étape de pulvérisation.

- 20 On observe qu'après compression et de façon très surprenante, on obtient des profils de libération très bas.

On constate par ailleurs qu'on obtient de très bons profils de libération et ce, avec des proportions d'agent matriciel très faibles de l'ordre de 4 à 5 % en poids de la
25 composition finale.

Exemple 2

On réalise le procédé de l'invention qui consiste en ce que :

- on mélange tout en chauffant une poudre constituée de 100 grammes d'acide
30 acétylsalicylique au moyen d'un appareil à lit d'air fluidisé, afin d'obtenir des grains individualisés,
- on liquéfie ensuite séparément 3 grammes d'agent matriciel lipidique (COMPRITOL ®) ;
- puis, on enrobe la poudre d'acide acétylsalicylique par pulvérisation de l'agent
35 matriciel lipidique sur les grains individualisés ;
- et enfin, on abaisse la température afin de permettre la solidification de l'agent matriciel lipidique.

On obtient des granulés d'acide acétylsalicyliques enrobés commercialisés par le Demandeur sous la marque GATTAPRINE.

5 Sur la figure 2, on a représenté le profil de la dissolution en milieu acide de la GATTAPRINE par rapport à des comprimés d'acétylsalicylique enrobés par de l'éthylcellulose et commercialisé par RHONE-POULENC sous la marque « ROHDINE NC RP » (figure 2A).

10 Sur la figure 2B, on a réalisé le même test de dissolution en milieu basique.

Les tests de dissolution sont réalisés selon la méthode de la pharmacopée (USP XXIII).

15 On mélange ensuite les granulés d'acide acétylsalicylique enrobés obtenus avec une poudre constituée de :

- 11,25 grammes de cellulose microcristalline,
- 2,25 grammes de talc,
- 1,25 gramme de stéarate de magnésium.

20

On soumet ensuite le mélange obtenu à une étape de compression afin d'obtenir des comprimés d'acide acétylsalicylique microencapsulés.

25 Sur la figure 2C, on a représenté le profil de dissolution de lots de comprimés d'acide acétylsalicylique préparé selon l'invention.

Les comprimés ainsi préparés présentent l'avantage d'être exempts de tout solvant organique et le produit final ne présente donc aucun risque toxique. En outre, le procédé permet d'obtenir des produits présentant une bonne stabilité. En effet, la
30 substance matricielle lipidique permet de protéger le principe actif de tout phénomène d'humidité pendant son stockage, de sorte que l'hydrolyse du principe actif est extrêmement réduite.

Exemple 3

35 Dans cet exemple, on compare le profil de libération de paracétamol enrobé pour deux agents matriciels lipidiques différents.

13

On répète l'exemple 2 en remplaçant l'acide acétylsalicylique par le paracétamol. En outre, on utilise 9 g de COMPRITOL ®.

On répète les différentes opérations en remplaçant le COMPRITOL ® par un
5 ester d'acide palmitostérique et d'alcool commercialisé par le Demandeur sous la
marque « PRECIROL ATO 5 ®. Ainsi, on enrobe 100 g de paracétamol avec 13 g de
PRECIROL ATO 5.

Sur la figure 3, on a représenté le profil de libération d'un lot de paracétamol
10 ainsi enrobé.

On constate que le profil de libération du paracétamol est plus élevé lorsqu'on
utilise le PRECIROL ATO 5® que lorsqu'on utilise le COMPRITOL ®.

15 Comme dans l'exemple 2, on mélange ensuite les granulés de paracétamol
enrobés obtenus avec une poudre constituée dans les mêmes proportions, de cellulose
micro-cristalline, de talc et de stéarate de magnésium, puis en soumettant le mélange
obtenu en vue d'une étape de compression.

20 Sur la figure 3b, on a représenté le profil de libération des comprimés ainsi
obtenus.

On observe que de façon surprenante, le profil de libération du paracétamol
dissout est plus élevé lorsqu'on utilise du COMPRITOL ®. que lorsqu'on utilise du
25 PRECIROL ATO 5®.

Exemples 4 à 6

Dans les exemples qui suivent, on prépare des compositions pharmaceutiques à
30 libération de principe actif par un procédé de granulation humide.

Exemple 4

On prépare cent grammes (100 g) de granulés comprenant en mélange :
35 - principe actif : ibuprofène 60 g
- agent diluant hydrophobe : phosphate dicalcique dihydraté 13 g
- agent diluant hydrophile : lactose 15 g

14

- agent matriciel lipidique : b  n  ate de gly  rol,
commercialisé par le Demandeur sous le
marque déposée COMPRITOL    888 ATO 12 g

- 5 On prépare les granulés par un procédé de granulation humide dans un mélangeur granulateur comprenant les étapes suivantes :
- tamisage préalable de chacun des constituants,
 - mélange du principe actif et des adjuvants pendant cinq minutes,
 - addition progressive de 60 ml d'eau distillée puis mélange pendant 130
 - 10 secondes,
 - pré-séchage des granulés dans une étuve à une température de 45  C pendant 20 minutes,
 - calibration effectuée sur un calibreur (grille 1,25 millimètres),
 - séchage dans une étuve à une température de 45  C pendant 12 heures.

15

Les granulés ainsi obtenus sont ensuite mélangés dans un mélangeur avec un lubrifiant dont la composition est identique à l'exemple 1.

- 20 Pour obtenir des comprimés, on compresse les granulés obtenus avec une machine à compression alternative, bien connue pour cette application.

La figure 4 est une représentation du profil de dissolution d'un lot pilote réalisé selon l'invention, de comprimés d'ibuprofène à 300 mg, à pH 6,8 (in vitro).

- 25 Le taux d'agent matriciel lipidique a été déterminé pour obtenir un profil de libération de 90 % de principe actif en 12 heures.

- 30 La courbe 5 correspond à un lot n'ayant pas été soumis à une opération de m  riss  ment.

La courbe 6 correspond à un lot ayant été soumis à une opération de m  riss  ment dans une étuve pendant vingt-quatre heures à 55  C. On constate dans ce cas que le taux de dissolution est nettement plus faible dans le temps et est stabilisé.

35 Exemple 5

On prépare un mélange de cent grammes (100 g) de poudre contenant :

- principe actif : ph  nylpropanolamine 12,5 g

15

- principe actif : chlorphéniramine 2 g
- agent diluant hydrophobe : phosphate dicalcique dihydraté 70,5 g
- agent matriciel lipidique : COMPRITOL ® 888 ATO 15 g

5

Dans cet exemple, le taux de matrice lipidique est déterminé pour obtenir un profil de libération de principe actif de proche de la forme commercialisée sous la marque déposée CONTAC ® du Laboratoire SMITHKLINE BEESHAM.

10 On prépare les granulés par un procédé de granulation humide dans un mélangeur granulateur comprenant les étapes suivantes :

- tamisage des différents constituants,
- mélange du principe actif et du COMPRITOL ® 888 ATO pendant cinq minutes,
- 15 - addition progressive de 23 ml d'eau distillée et mélange pendant trois minutes,
- pré-séchage des granulés dans une étuve à une température de 45°C pendant vingt minutes,
- calibration effectuée sur un calibreur (grille 1 millimètre),
- 20 - séchage dans une étuve à une température de 45°C pendant dix heures.

Le granulé obtenu est mélangé avec le phosphate dicalcique dans un mélangeur pendant dix minutes. On ajoute ensuite à 97 g de granulés ainsi obtenus, 1,6 g de stéarate de magnésium et 1,4 g d'un mélange de talc siliconé similaire à l'exemple 1.

25

La compression est effectuée sur une presse à compression alternative.

La figure 5 est une représentation du profil de dissolution d'un lot de comprimés réalisé selon l'invention, comprenant en tant que principe actif, 75 mg de
30 phénylpropanolamine et 12 mg de chlorphéniramine.

La courbe 7 correspond à un lot n'ayant pas été soumis à une opération de mûrissement.

La courbe 8 correspond à un lot ayant été soumis à une opération de
35 mûrissement dans une étuve pendant vingt-quatre heures à 55°C.

La courbe 9 correspond à un lot de comprimés commercialisés sous la marque CONTACT ®.

On constate que le profil de dissolution de la composition pharmaceutique préparée selon l'invention correspond à celle du CONTACT ®.

- 5 De plus, on obtient une stabilisation de la forme dans le temps en effectuant une étape de mûrissement.

Exemple 6

On prépare un mélange de 100 g de poudre contenant :

- | | | |
|----|---|-------|
| 10 | - Theophylline : | 33 g |
| | - Agent diluant hydrophobe : Phosphate dicalcique dihydraté : | 49 g |
| | - Agent liant : polyvinylpyrrolidone | 3 g |
| | - Agent matriciel lipidique : COMPRITOL ® 888 ATO | 15 g. |

15

Le taux d'agent matriciel lipidique est déterminé pour obtenir un profil de libération de 90 % de principe actif en 12 heures.

On prépare les granulés par un procédé de granulation humide dans un mélangeur-granulateur comprenant les étapes suivantes :

- | | |
|----|---|
| 20 | - tamisage des différents constituants ; |
| | - mélange du principe actif et des adjuvants pendant 5 mn ; |
| | - addition progressive de 60 ml d'eau et mélange pendant 4 minutes ; |
| | - pré-séchage des granulés dans une étuve à une température de 60°C pendant |
| 25 | 15 mn ; |
| | - calibration effectuée sur un calibre (grille 1,25 mm) ; |
| | - séchage dans une étuve à une température de 40°C pendant 3 heures. |

Les granulés ainsi obtenus sont ensuite mélangés avec 2 g de stéarate de magnésium, puis comprimés dans une presse à compression rotative.

30

La figure 6 est une représentation du profil de dissolution d'un lot de comprimés, réalisé selon l'invention comprenant, en tant que principe actif, 100 mg de Theophylline.

35

La courbe 10 correspond à un lot n'ayant pas été soumis à une opération de mûrissement.

La courbe 11 correspond à un lot ayant été soumis à une opération de mûrissement dans une étuve pendant vingt-quatre heures à 55°C.

5 Le procédé de fabrication de la composition de l'invention présente donc de nombreux avantages.

En effet, ce procédé se caractérise par le faible nombre de constituants qu'il met en œuvre ainsi que les faibles proportions de chacun d'eux.

10

De plus, il permet de moduler le profil de libération de principe actif en faisant varier les conditions de débit de pulvérisation d'agent matriciel lipidique et de pression d'air de pulvérisation tout au long de l'étape d'enrobage, permettant ainsi de favoriser la formation d'un film homogène autour des grains et/ou l'agglomération des
15 grains.

Il s'ensuit une économie importante dans le coût de production des compositions pharmaceutiques à libération modifiée.

REVENDICATIONS

1/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
5 modifiée de principe actif, comprenant au moins un principe actif, un agent matriciel
lipidique lipidique constitué d'un ester d'au moins un acide gras et d'alcool, et au
moins un adjuvant caractérisé en ce que :

- tout en chauffant et en fluidisant, on mélange une poudre constituée d'au
moins un composant sélectionné parmi le groupe comprenant le principe actif et
10 l'adjuvant, afin d'obtenir des grains individualisés,
- séparément, on liquéfie, à chaud, ledit agent matriciel lipidique,
- puis on enrobe à chaud ladite poudre, par pulvérisation dudit agent matriciel
lipidique sur les grains individualisés,
- et enfin, on abaisse la température de l'ensemble afin de permettre la
15 solidification de l'agent matriciel lipidique.

2/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on augmente la pression d'air
de pulvérisation afin de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel
20 lipidique autour des grains.

3/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
modifiée selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on diminue simultanément le
débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique.
25

4/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on diminue la pression d'air de
pulvérisation afin de favoriser l'agglomération des grains.

30 5/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
modifiée selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on augmente simultanément le
débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique.

6/ Procédé de fabrication selon la revendication 1, caractérisé en ce que la valeur
35 du débit de pulvérisation de l'agent matriciel lipidique permettant de favoriser
l'agglomération des grains est de deux à quatre fois plus élevée que celle permettant

de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

7/ Procédé de fabrication selon la revendication 1, caractérisé en ce que la valeur
5 de la pression d'air de pulvérisation permettant de favoriser l'agglomération des grains est de un à deux fois plus faible que celle permettant de favoriser la formation d'un film homogène d'agent matriciel lipidique autour des grains.

8/ Procédé de fabrication selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé :
10 - en ce que la température du mélange d'agent matriciel lipidique liquéfié et d'air de pulvérisation est supérieur de 35° C à 60° C à la température de fusion dudit agent matriciel lipidique,
- et en ce que la température du lit de poudre et de l'air de fluidisation est égale à la température de fusion de l'agent matriciel lipidique, plus ou moins 10 ° C.

15

9/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le mélange de grains individualisés est obtenu au moyen d'un lit d'air fluidisé.

20 10/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une poudre comprenant le principe actif et l'adjuvant.

11/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
25 modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une poudre constituée exclusivement du principe actif.

12/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare une poudre
30 constituée exclusivement de l'adjuvant.

13/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'on mélange à froid les grains enrobés de principe actif avec l'adjuvant non enrobé.

35

14/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'on mélange à froid les grains enrobés d'adjuvant avec le principe actif non enrobé.

5 15/ Procédé de fabrication pharmaceutique à libération modifiée selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'on intercale entre l'étape permettant d'obtenir des grains enrobés et l'étape de mise en forme pharmaceutique une étape de lubrification des grains.

10 16/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'on utilise une quantité d'agent matriciel lipidique représentant en poids de 1 à 15 % de la composition finale, avantageusement 2 à 5 %.

15 17/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération modifiée selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'agent matriciel lipidique est un ester d'acide béhénique et d'alcool.

18/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
20 modifiée selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise un adjuvant choisis parmi les agents diluants hydrophobes, les agents diluants hydrophiles, les agents liants, les agents lubrifiants, seuls ou en mélange.

19/ Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique à libération
25 modifiée selon la revendication 18, caractérisé en ce que l'agent diluant hydrophobe est le phosphate dicalcique, et en ce que l'agent diluant hydrophile est le lactose.

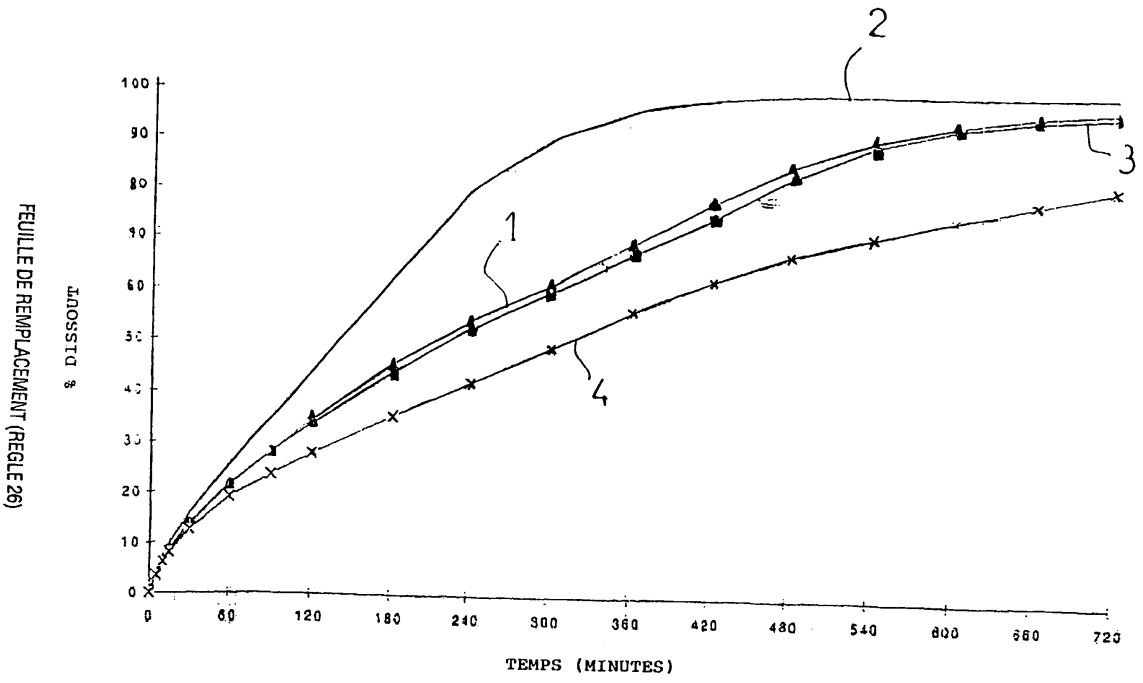


FIGURE 1

2 / 9

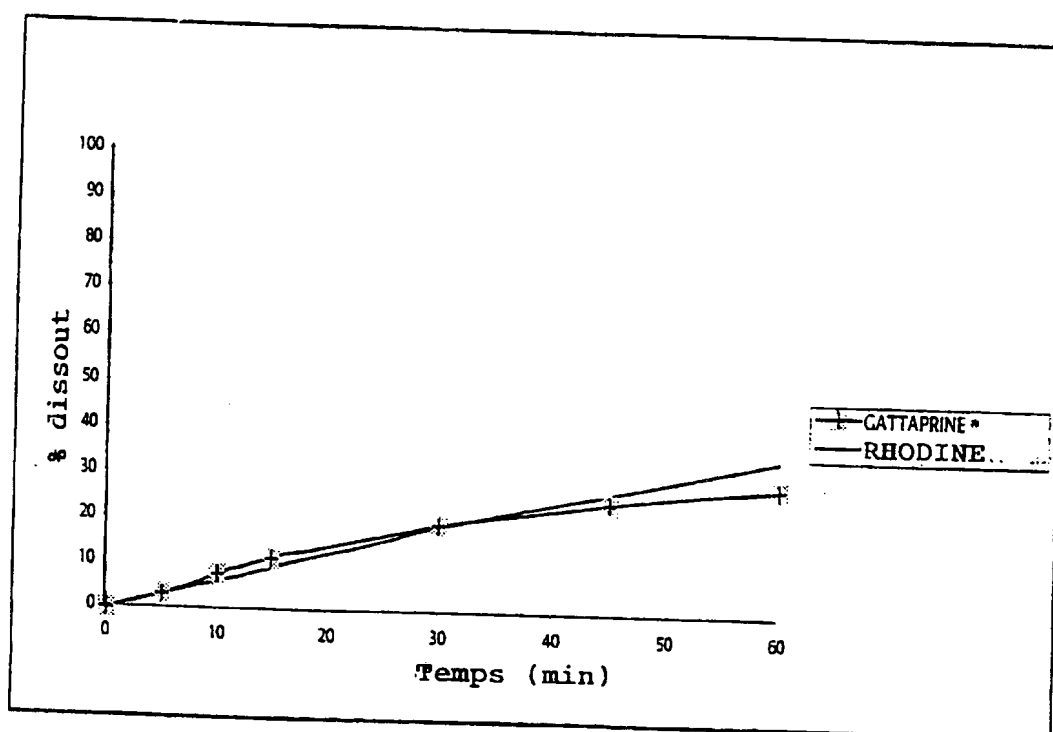


FIGURE 2A

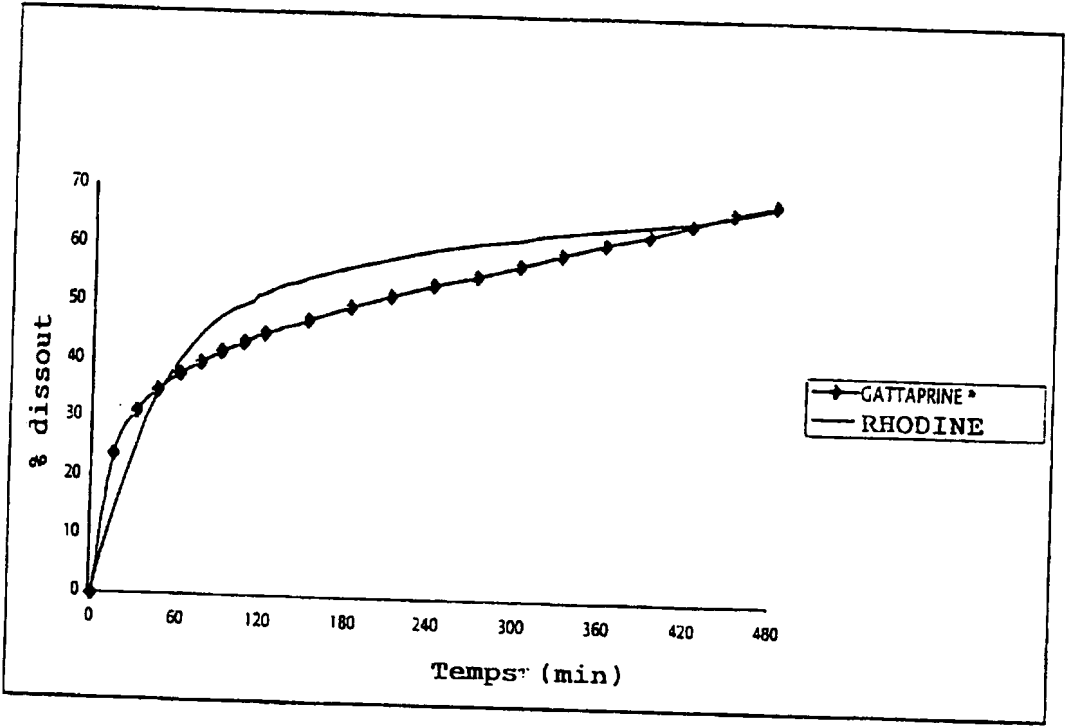


FIGURE 2B

4 / 9

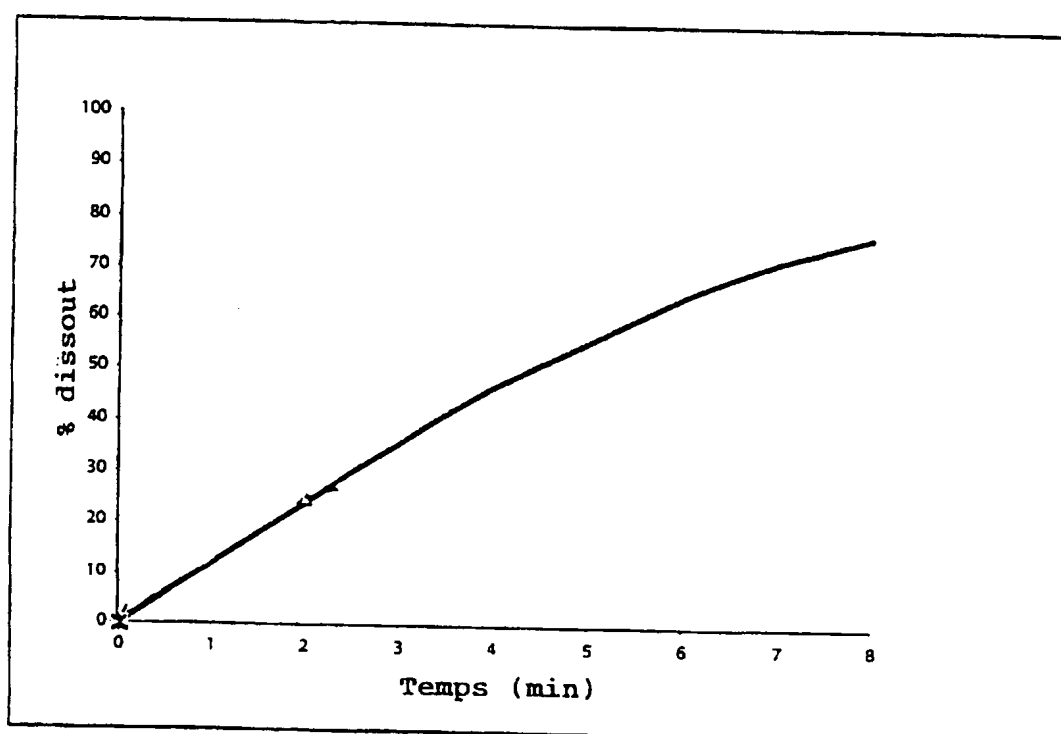


FIGURE 2C

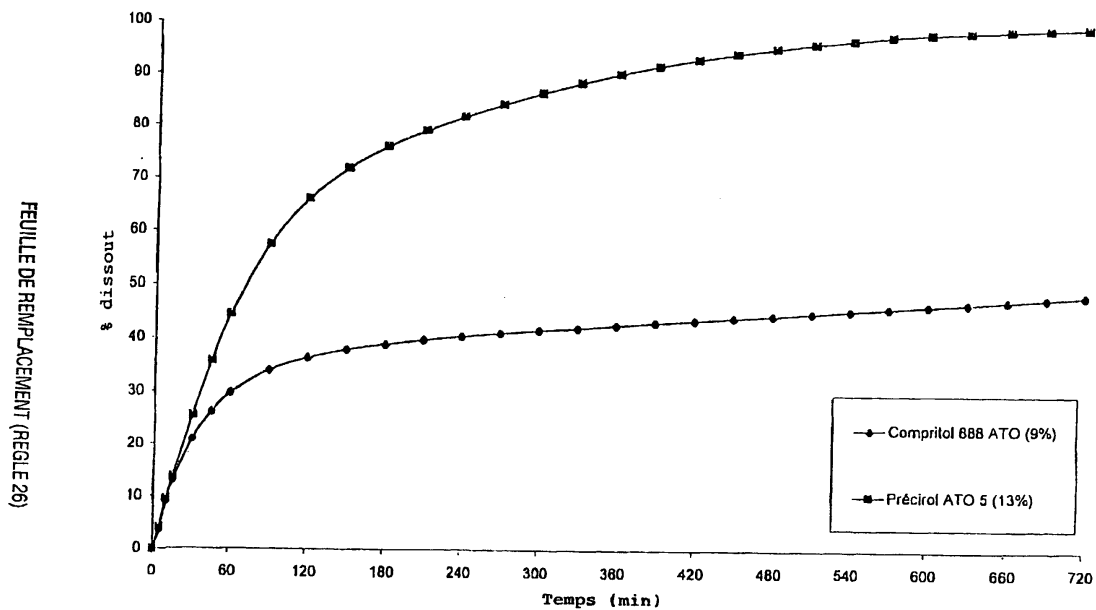


FIGURE 3A

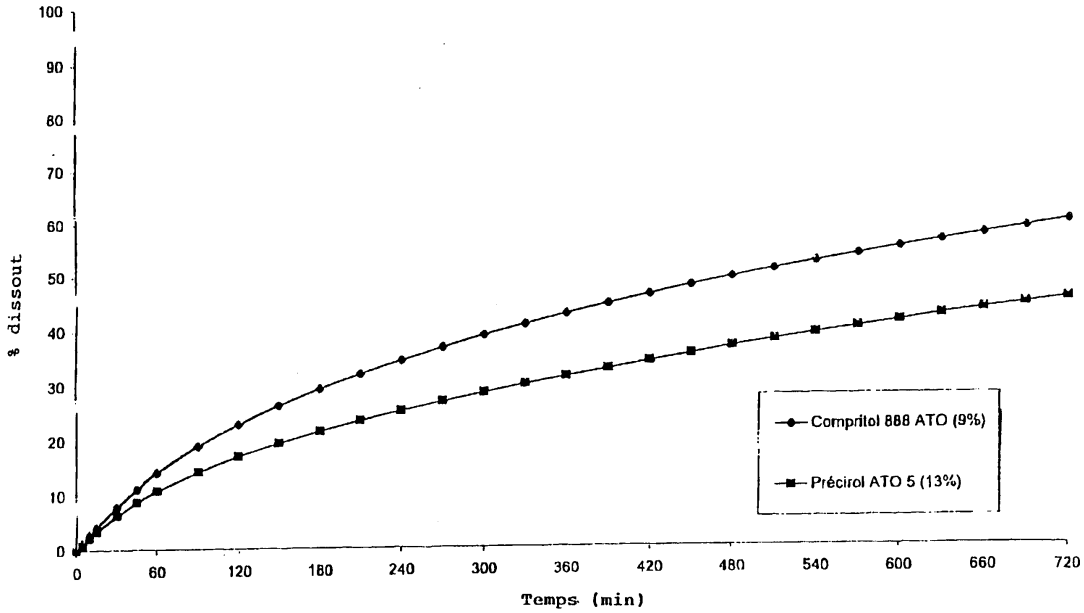


FIGURE 3B

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

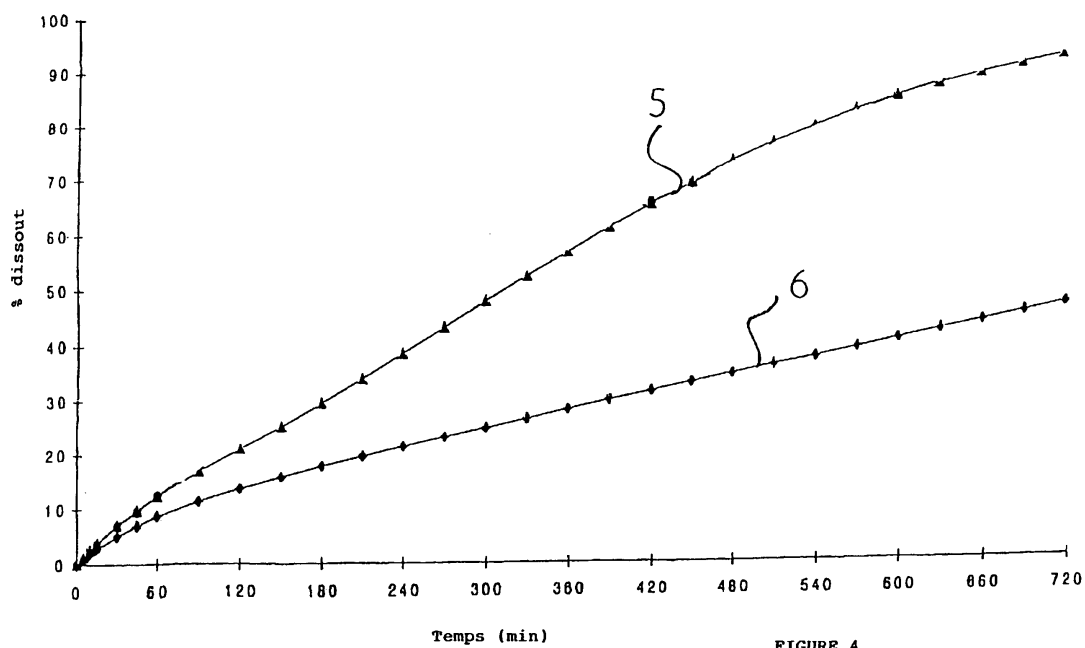


FIGURE 4

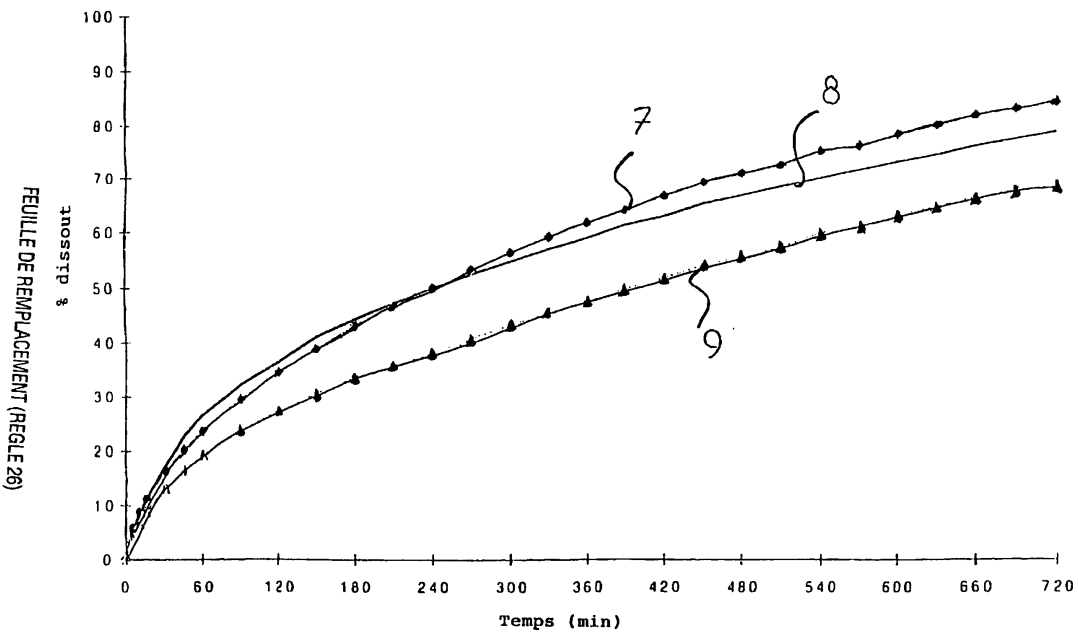


FIGURE 5

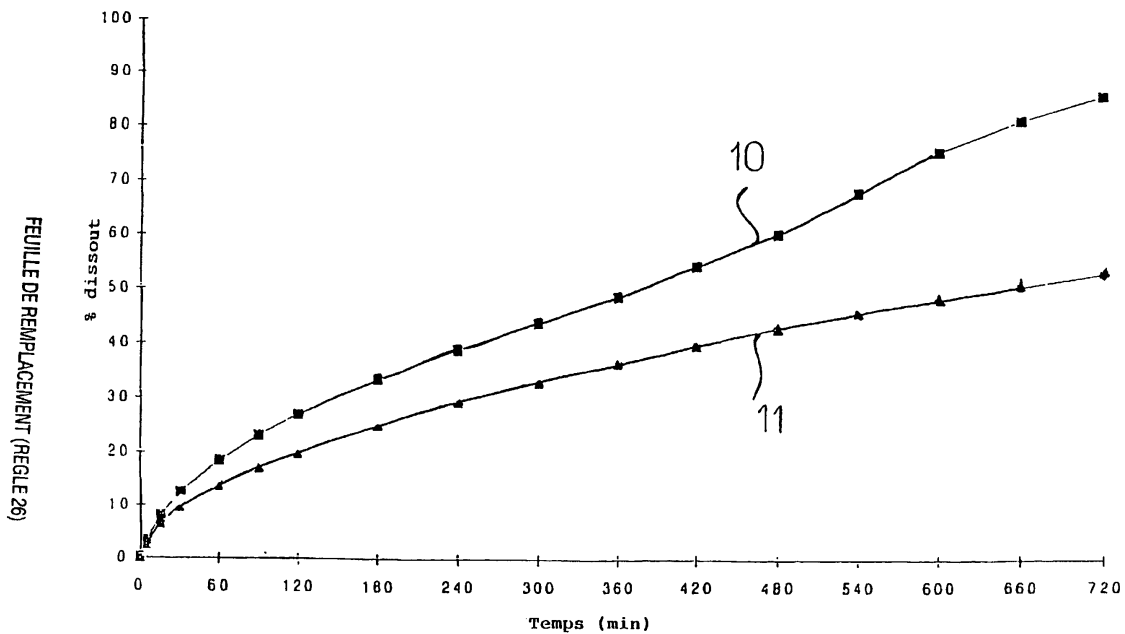


FIGURE 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/16 A61K9/50

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 12180 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; CHAUHAN SUSHIL (GB); FRANCE GORDON (GB); B) 9 June 1994 see page 2, line 12 - line 15 see page 3, line 1 - line 3 see page 6; examples 1,2 ---	1-8-10, 15, 16, 18
X	EP 0 421 581 A (WARNER LAMBERT CO) 10 April 1991 see page 19 - page 21; example 2 --- -/--	1-3, 8-10, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 1998

Date of mailing of the international search report

12/02/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx 31 651 epo nl.
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/01710

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 195 (C-1049), 16 April 1993 & JP 04 342523 A (MITSUBISHI KASEI CORP), 30 November 1992, see abstract	1-3
X	& DATABASE WPI Section Ch, Week 932 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 93-014043 & JP 04 342 523 (MITSUBISHI KASEI CORP) , 30 November 1992 see abstract	1-3
X	US 4 129 666 A (WIZERKANIUK WALTER) 12 December 1978 see column 4; example 1	1-3,9
A	WO 94 27557 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;PALEPU NAGESWARA R (US); VENKATESH GOPADI) 8 December 1994 see page 2, line 11 - line 35 see page 5, line 1 - line 28 see page 19 - page 21: example 1	1-19
A	FR 2 573 307 A (VIRBAC CTRE RECH BIOLOG) 23 May 1986 cited in the application see the whole document	1-19
T	ACHANTE A.S. ET AL: "Development of hot melt coating methods" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 23, no. 5, 1997, pages 441-449. XP002051820 see the whole document	1-19
A	THOMSEN L. ET AL: "Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. II. Hydrophobic substances as meltable binders" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 20, no. 7, 1994, pages 1179-1197. XP000677105 see page 1185, paragraph 2	1-19
X	JOZWIAKOWSKI M.J. ET AL: "Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules" PHARM. RES., vol. 7, no. 11, 1990, pages 1119-1126. XP002052859 see page 1120, column 2, paragraph 3 - page 1121, column 2, paragraph 1	1-3, 8-10,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01710

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9412180 A	09-06-94	AU 5563494 A CN 1095923 A EP 0670722 A JP 8503482 T US 5597844 A ZA 9308825 A	22-06-94 07-12-94 13-09-95 16-04-96 28-01-97 25-05-95
EP 0421581 A	10-04-91	AU 6367890 A CA 2026707 A JP 3188018 A	11-04-91 04-04-91 16-08-91
US 4129666 A	12-12-78	NONE	
WO 9427557 A	08-12-94	AU 684522 B AU 7096294 A CA 2164003 A CN 1124452 A EP 0701436 A JP 8510752 T US 5690959 A ZA 9403736 A	18-12-97 20-12-94 08-12-94 12-06-96 20-03-96 12-11-96 25-11-97 08-03-95
FR 2573307 A	23-05-86	AU 585280 B AU 4998285 A BE 903610 A DE 3539408 A GB 2167662 A,B NL 8503227 A	15-06-89 29-05-86 09-05-86 05-06-86 04-06-86 16-06-86

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 97/01710

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/16 A61K9/50

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 94 12180 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; CHAUHAN SUSHIL (GB); FRANCE GORDON (GB); 8) 9 juin 1994 voir page 2, ligne 12 - ligne 15 voir page 3, ligne 1 - ligne 3 voir page 6: exemples 1,2 ---	1,8-10, 15,16,18
X	EP 0 421 581 A (WARNER LAMBERT CO) 10 avril 1991 voir page 19 - page 21: exemple 2 --- -/--	1-3, 8-10,18

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

Catégories spéciales de documents cités.

- "A" document définissant l'état général de la technique non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"S" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 janvier 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/02/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P. B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 97/01710

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Categorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 195 (C-1049), 16 avril 1993 & JP 04 342523 A (MITSUBISHI KASEI CORP), 30 novembre 1992, voir abrégé	1-3
X	& DATABASE WPI Section Ch, Week 932 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 93-014043 & JP 04 342 523 (MITSUBISHI KASEI CORP) , 30 novembre 1992 voir abrégé	1-3
X	--- US 4 129 666 A (WIZERKANIUK WALTER) 12 décembre 1978 voir colonne 4; exemple 1 ---	1-3,9
A	WO 94 27557 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;PALEPU NAGESWARA R (US); VENKATESH GOPADI) 8 décembre 1994 voir page 2, ligne 11 - ligne 35 voir page 5, ligne 1 - ligne 28 voir page 19 - page 21; exemple 1 ---	1-19
A	FR 2 573 307 A (VIRBAC CTRE RECH BIOLOG) 23 mai 1986 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-19
T	ACHANTE A.S. ET AL: "Development of hot melt coating methods" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 23, no. 5, 1997, pages 441-449, XP002051820 voir le document en entier ---	1-19
A	THOMSEN L. ET AL: "Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. II. Hydrophobic substances as meltable binders" DRUG DEV. IND. PHARM., vol. 20, no. 7, 1994, pages 1179-1197, XP000677105 voir page 1185, alinéa 2 ---	1-19
X	JOZWIAKOWSKI M.J. ET AL: "Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules" PHARM. RES., vol. 7, no. 11, 1990, pages 1119-1126, XP002052859 voir page 1120, colonne 2, alinéa 3 - page 1121, colonne 2, alinéa 1 -----	1-3, 8-10,18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 97/01710

157, FR 97/01710

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9412180 A	09-06-94	AU 5563494 A	22-06-94
		CN 1095923 A	07-12-94
		EP 0670722 A	13-09-95
		JP 8503482 T	16-04-96
		US 5597844 A	28-01-97
		ZA 9308825 A	25-05-95

EP 0421581 A	10-04-91	AU 6367890 A	11-04-91
		CA 2026707 A	04-04-91
		JP 3188018 A	16-08-91

US 4129666 A	12-12-78	AUCUN	

WO 9427557 A	08-12-94	AU 684522 B	18-12-97
		AU 7096294 A	20-12-94
		CA 2164003 A	08-12-94
		CN 1124452 A	12-06-96
		EP 0701436 A	20-03-96
		JP 8510752 T	12-11-96
		US 5690959 A	25-11-97
		ZA 9403736 A	08-03-95

FR 2573307 A	23-05-86	AU 585280 B	15-06-89
		AU 4998285 A	29-05-86
		BE 903610 A	09-05-86
		DE 3539408 A	05-06-86
		GB 2167662 A,B	04-06-86
		NL 8503227 A	16-06-86

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 July 2005 (21.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/065639 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/00

(21) International Application Number:
PCT/IN2004/000321

(22) International Filing Date: 18 October 2004 (18.10.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1201/MUM/2003
21 November 2003 (21.11.2003) IN

(71) Applicant (for all designated States except US): **TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED** [IN/IN]; Torrent Research Centre, P.O. Bhat 382 428, Dist. Gandhinagar, Gujarat (IN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GUPTA, Vinod, Kumar** [IN/IN]; Torrent Pharmaceuticals Limited, Torrent Research Centre, P.O. Bhatt 382 428, Dist. Gandhinagar, Gujarat (IN). **VAYA, Navin** [IN/IN]; Torrent Pharmaceuticals Ltd., Torrent Research Centre, PO Bhat 382 428, Dist Gandhinagar, Gujarat (IN).

(74) Agent: **KETANA, Babaria**; Torrent Pharmaceuticals Limited, Torrent Research Centre, P.O. Bhat 382 428, Dist. Gandhinagar, Gujarat (IN).

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

ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:

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

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

(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,

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: A dosage form comprising of an active ingredient as modified release and an active ingredient as immediate release. Wherein the modified release active ingredient is selected from high dose, low solubility active ingredients or low dose, low solubility active ingredients or low dose, high solubility active ingredients and the immediate release active ingredient is selected from low dose active ingredients.

WO 2005/065639 A2

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

FIELD OF INVENTION

This invention relates to a dosage form comprising of the combination of an active ingredient as modified release and an active ingredient as immediate release and the preparation of the same, wherein the modified release active ingredient is selected from high dose, low solubility active ingredients or low dose, low solubility active ingredients or low dose, high solubility active ingredients and the immediate release active ingredient is selected from low dose active ingredients.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Combining two active ingredients in one pharmaceutical unit to improve patient compliance is known in literature. It can be either in the form of two or more active ingredients in immediate release form or a combination of immediate release and modified release form. There are various techniques by which the combination of immediate release and modified release is formulated in single dosage form.

Several examples of formulations having combination of immediate release active ingredient and modified release active ingredient are described below.

Shoichi Higo and Kazuo Igusa describes in US patent no. 5,985,843 various types of pharmaceutical formulations, which consists of a delayed release of sucralfate and an immediate release fraction of another active ingredient. The pharmaceutical dosage forms are a tablet formulation containing immediate release and delayed release granules; a two or three layer tablet; a tablet with delayed release core surrounded by immediate release shell; a delayed release tablet / granule coated with a film of immediate release active ingredient.

Similarly Jurgen Zeidler et.al describes in US patent No. 6,001,391 a process for producing solid combination tablets, which have atleast two phases. The one of the two phases is processed by melt extrusion technique and contains a water soluble or swellable binder.

A compressed V-shaped center scored double layer tablet is disclosed by George M. Krause et. al in US patent no. 3,336,200, one layer of which contains immediate release Active Ingredient and the other layer contains sustained

release Active Ingredient. The tablet is divisible in two equal halves.

Similarly Jacob A. Glassman described in US Patent No. 4,503,031 a super fast starting, slow release medicinal tablet, wherein the tablet is comprised of two layers of compressed matrix that are fused together by means of readily dissolvable adhesive substance.

Allan A. Rubin describes in US patent no. 6,238,699 B1 a pharmaceutical dosage form of carbidopa and levodopa where both the Active Ingredients are present as immediate release and sustained release. The formulation is in the form of inlay tablet or bilayered tablet or a capsule containing pellets.

Block Jurgen et. al. describes in PCT application No. WO 01/72286 A1 a formulation of vitamin composition whereas a beadlet comprises a slow release core coated by a controlled release coating. The sustained release core is coated with an immediate release layer.

Richard Ting and Charles Hscao describes in US patent No. 6,372,254 B1 a press coated, pulsatile active ingredient delivery system which comprises a core of immediate release, enveloped by an extended release compartment.

The need to use active ingredients with different and complementary mechanisms of action frequently arises in treatment of diabetes. There are several reasons to do this, namely, the disease itself is progressive, with deterioration of glycemic control over time; monotherapeutic attempts to achieve and maintain glycemic control often fail in the long run; multiple defects in the disease and consequently primary drug failures (1,2,3).

Current guidelines for combination therapy advise the use of agents with differing and complementary mechanisms of action in order to maximize therapeutic activity and reduce toxicity. Earlier introduction of combination therapy is increasingly being recommended. The commonly combined active ingredients include biguanides (metformin) + sulphonylureas, biguanides + PPAR γ agonists (thiazolidinediones), sulphonylureas + thiazolidinediones, non-sulphonylurea secretagogues (repaglinide) + biguanides etc.

Fixed dose combinations of many of the above mentioned co-administer active ingredients have also been approved by the FDA. Most of these combinations are conventional formulations combined together into a single tablet.

However, because of the disparity in the duration of action (half-life), these combinations are given twice or thrice a day.

To reduce this disparity in the duration of action, a novel strategy would be to combine a sustained release formulation of one active ingredient (shorter duration of action) with conventional formulation (long duration of action) of another active ingredient. This would make it possible to give the active ingredients in same dosing frequency.

This type of combination will give better compliance and a relative freedom from mealtime drug administration, thus, improving the quality of life. More importantly, because of prolonged duration of action, it shall produce a stricter control of blood glucose and consequently less diabetic complications.

The techniques described above are not versatile enough to formulate combination dosage form of drugs with varying solubilities and dose in which the release profiles of the two active ingredients are different.

Accordingly a need exists for a versatile dosage form providing combination of immediate release and modified release active ingredients with varying solubilities and doses. Further, the dosage form should be simple and economical to produce.

An object of the present invention is to provide a dosage form comprising of an active ingredient as modified release and an active ingredient as immediate release, wherein the modified release active ingredient is selected from high dose, low solubility active ingredients or low dose, low solubility active ingredients or low dose, high solubility active ingredients and the immediate release active ingredient is selected from low dose active ingredients.

Further object of the present invention to provide a dosage form, which uses dual retard technique to control the release of the high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient and significantly reduce the amount of release controlling agents.

A further object of the present invention is to provide a dosage form, containing one active ingredient in an immediate release form and another active ingredient as modified release and the release or disintegration of the

immediate release active ingredient is not hindered by the modified release ingredient.

Yet another object of the present invention is to provide a dosage form, which effectively avoids the problem of separation of layers of multilayered tablets.

A further object of the present invention is a formulation, which gives accurate dosing and is prepared by novel and simple processes.

A further object of the present invention is to provide a dosage form, which can be given twice a day or more preferably can be given once a day.

Still another object of the present invention is to reduce the chances of dose dumping, unnecessary burst effects and failure of the system, which are otherwise usually associated with simple matrix or reservoir systems.

SUMMARY OF THE INVENTION

The above objects are realized by a dosage form, which is comprised of an inner portion and an outer portion. The inner portion is surrounded by the outer portion in such a manner that only one surface of the inner portion is exposed. The inner portion contains a low dose active ingredient in immediate release form and the outer portion contains a high dose, low solubility or low dose, low solubility or low dose, high solubility active ingredient as modified release.

The present invention also provides solid oral dosage form comprising a composition according to the invention.

The present invention also teaches the use of dual retard technique to effectively control the release rate of modified release active ingredient by using small quantity of release controlling agents. This dual retard technique thus sufficiently reduces the size of the dosage form, which is convenient for swallowing.

The present invention further teaches the use of hydrophobic release controlling agents, which do not hinder the release of the immediate release active ingredient.

The present invention further provides the dosage form that effectively prevents the problem of separation of the layers of the multilayered tablets.

The present invention also provides a novel process for preparing the novel formulations of the invention.

The present invention further provides a method of treating an animal, particularly a human in need of treatment utilizing the active agents, comprising administering a therapeutically effective amount of composition or solid oral dosage form according to the invention to provide administration of two active ingredients one in immediate release and other in modified release form.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention relates to a novel dosage form of combination of high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient, as modified release and low dose active ingredient as immediate release, suitable for swallowing comprising dual retard technique to control the release of the modified release active ingredient with sufficient reduction in the amount of release controlling agent, without interfering the release of each other.

The term "modified release" as used herein in relation to the composition according to the invention or a rate controlling polymer or used in any other context means release, which is not immediate release and is taken to encompass controlled release, sustained release, prolonged release, timed release, retarded release, extended release and delayed release. The term "modified release dosage form" as used herein can be described as dosage forms whose drug-release characteristics of time course and/or location are chosen to accomplish therapeutic or convenience objectives not offered by conventional dosage forms such as a solution or an immediate release dosage form. Modified release solid oral dosage forms include both delayed and extended release drug products (as per US FDA guideline for 'SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms').

The term "immediate release" as used herein in relation to composition according to the invention or used in any other context means release which is not modified release and releases more than 60% of the active ingredient within 60 minutes. The term "immediate release dosage form" as used herein can be described as dosage form which allows the drug to dissolve in the gastrointestinal contents, with no intention of delaying or prolonging the dissolution or absorption of the drug (as per US FDA guideline for 'SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms').

The term "dosage form" denotes any form of the formulation like tablet, capsule etc. that contains an amount

39

sufficient to achieve a therapeutic effect with a single administration.

The term "active ingredient" refers to an agent, active ingredient compound or other substance, or compositions and mixture thereof that provide some pharmacological, often beneficial, effect. Reference to a specific active ingredient shall include where appropriate the active ingredient and it's pharmaceutically acceptable salts.

The term "high dose" as used herein refers to the weight of active ingredient in unit dosage form according to the invention is from 500 mg to 1500 mg.

The term "low dose" as used herein for immediate release active ingredient refers to the weight of the active ingredient in unit dosage form according to the invention is less than or equal to 50 mg.

The term "low dose" as used herein for modified release active ingredient refers to the weight of the active ingredient in unit dosage form according to the invention is 0.1mg to 500 mg.

The term "high solubility" as used herein means that from less than 1 part to 30 parts of water will require dissolving 1 part of active ingredient.

The term "low solubility" as used herein relation to modified release means that more than 30 parts of solvent is required to dissolve 1 part of active ingredient.

The invention provides a novel dosage form of high dose, low solubility or low dose, low solubility or low dose high solubility active ingredient as modified release and a low dose active ingredient as immediate release.

The weight ratio of immediate release active ingredient to modified release active ingredient with high dose low solubility is from 1: 10 to 1: 15000

The weight ratio of immediate release active ingredient to modified release active ingredient with low dose is from 500: 1 to 1: 5000.

The dosage form comprises of two parts (i) inner portion as an immediate release and (ii) outer portion as modified release. The two parts are compressed together in such a way that one surface of the inner portion remains exposed and the remaining surfaces are covered by the outer portion.

(i) Inner portion- Inner portion comprises of a low dose active ingredient and includes one or more commonly used excipients in oral immediate release pharmaceutical formulations.

The low dose active ingredient for immediate release (in inner portion) can be present in the form of a free base or in the form of pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically acceptable salts forming part of this invention are intended to define but not limited to salts of the carboxylic acid moiety such as alkali metal salts like Li, Na and K salts; alkaline earth metal salts like Ca and Mg salts; salts of organic bases such as lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, and the like; ammonium or substituted ammonium salts and aluminum salts. Salts may be acid addition salts which defines but not limited to sulfates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, hydrohalides, acetates, tartrates, maleates, citrates, succinates, palmoates, methanesulfonates, benzoates, salicylates, hydroxynaphthoates, benzensulfonates, ascorbates, glycerophosphates, ketoglutarates and the like.

Further, the low dose active ingredient for immediate release, where applicable, may be present either in the form of one substantially optically pure enantiomer or as a mixture of enantiomers or polymorphs thereof.

In the dosage form of the present invention, the inner portion may optionally contain more than one low dose active ingredient for immediate release.

In the dosage form of the present invention, the inner portion may optionally contain more than one low dose active ingredient.

The low dose active ingredient for immediate release is in the form of immediate release and has dose of 50 mg or less.

The low dose active ingredients for immediate release are comprises of the following therapeutic classes but not limited to antidiabetic agents, anti-histamines, anti-depressants, anti-viral agents, anesthetics, antacids, anti-arththriics, antibiotics, anti-psychotics, anti-spasmodics, anxiolytic agents, appetite suppressants, cardiovascular agents, cough suppressants, emollients, gastro-intestinal agents, growth regulators, respiratory stimulants, vitamins, angiotensin converting enzyme inhibitors, anti-asthmatics, anti-cholesterolemics, anti-convulsants, anti-depressants, anti-diarrhea preparations,

anti-infective, anti-inflammatory agents, anti-nauseants, anti-stroke agents, anti-tumor drugs, anti-tussives, anti-uricemic drugs, amino-acid preparations, antiemetics, antiobesity drugs, antiparasitics, antipyretics, appetite stimulants, cerebral dilators, chelating agents, cholecystokinin antagonists, cognition activators, deodorants, dermatological agents, diuretics, erythropoietic drugs, fertility agents, synthetic hormones, laxatives, mineral supplements, neuroleptics, neuromuscular agents, peripheral vaso-dilators, prostaglandins, vaginal preparations, vaso-constrictors, vertigo agents, sulphonylurease, meglitinides, PPAR gamma agonist [insulin sensitisers (thiazolidinedione)], PPAR alpha and gamma agonist, alpha-glucosidase inhibitors and the active ingredients described in united states patent numbers 2968158, 3097242, 3454635, 3654357, 3668215, 3669966, 3708486, 3801495, 5104888, 5232945, 5264451, 5478852, 6296874, and European patent publication numbers EP0008203, EP0032128, EP0139421, EP0155845, EP0177353, EP0208420, EP0257881, EP0306228, EP0319189, EP0332331, EP0332332, EP0428312, EP0489663, EP0508740, EP0528734, EP0533933, EP0833933, EP87112480.6 and Japanese patent number 05271204 and United Kingdom patent numbers 5504078, GB2088365A and PCT patent application numbers WO91/19702, WO92/03425, WO92/18501, WO93/02079, WO93/21166, WO93/22445, WO94/01420, WO94/05659.

Examples of low dose active ingredients for immediate release comprises of but not limited to zafirlukast, quinapril hydrochloride, isotretinoin, rabeprazole sodium, estradiol(e2), norethindrone acetate, risedronate sodium, pioglitazone HCl, amphetamine, anagrelide hydrochloride, biperiden HCl, mephalan, alprazolam, ramipril, naratriptan hydrochloride, leflunomide, anastrozole, exemestane, paroxetine mesylate, candesartan cilexetil, almotriptan, cerivastatin, betaxolol hydrochloride, bisoprolol fumarate, deloratadine, clonazepam, clorazepate dipotassium, clozapine, methylphenidate HCl, carvedilol, warfarin sodium, norgestrel, ethinyl estradiol, cyclophosphamide, pemoline, liothyronine sodium, misoprostol, tolterodine tartrate, dextroamphetamine sulfate, dicyclomine hydrochloride, digoxin, oxybutynin chloride, doxazosin mesylate, ethacrynate sodium, venlafaxine HCl, enalapril maleate, estradiol, estropipate, famotidine, letrozole, fludrocortisone acetate, fluoxetine, dexmethylphenidate HCl, alendronate sodium, ziprasidone, glipizide, glyburide, miglitol, guanabenz acetate, haloperidol, doxercalciferol, zalcitabine, hydrochlorothiazide, hydromorphone HCl,

indapamide, estradiol, nitric oxide, ketorolac tromethamine, clonazepam, granisetron, lamotrigine, fluvastatin sodium, levonorgestrel, levothyroxine sodium, atorvastatin calcium, lisinopril, minoxidil, loperamide, loratidine, lorazepam, lovastatin, pravastatin sodium, fluvoxamine maleate, acetaminophen, acyclovir, aminocaproic acid, pitavastatin, rosuvastatin, dalvastatin, sertraline, pitavastatin, rosuvastatin, dalvastatin, escitalopram, sertraline, celecoxib, parecoxib, valdecoxib, glibenclamide (glyburide), glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide, tolbutamide, clorpropamide, gliquidone, nateglinide, glyburide, glisoxepid, glibornuride, phenbutamide, tolcyclamide, repaglinide, troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, englitazone, acarbose, voglibose, emiglitate, miglitol, farglitazar, nebivolol, (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}ethoxy)phenyl]propanoic acid, 3-{4-[2-(4-tert-butoxycarbonylamino)phenyl]ethoxy}phenyl)-(S)-2-ethoxy propanoic acid and L-6766892.

Further examples of low dose for immediate release, antidiabetic active ingredients comprises of but not limited to JTT-501 (PNU-182716) (Reglitazar), AR-H039242, MCC-555 (Netoglitazone), AR-H049020, Tesaglitazar), CS-011 (CI-1037), GW-409544X, KRP-297, RG-12525, BM-15.2054, CLX-0940, CLX-0921, DRF-2189, GW-1929, GW-9820, LR-90, LY-510929, NIP-221, NIP-223, JTP-20993, LY 29311 Na, FK 614, BMS 298585, R 483, TAK 559, DRF 2725 (Ragaglitazar), L-686398, L-168049, L-805645, L-054852, Demethyl asteriquinone B1 (L-783281), L-363586, KRP-297, P32/98, CRE-16336 and EML-16257.

As indicated above the inner portion of the present invention may comprise auxiliary excipients such as for example diluents, binders, lubricants, surfactants, disintegrants, plasticisers, anti-tack agents, opacifying agents, pigments, and such like. As will be appreciated by those skilled in the art, the exact choice of excipient and their relative amounts will depend to some extent on the final oral dosage form.

Suitable diluents include for example pharmaceutically acceptable inert fillers such as microcrystalline cellulose, lactose, starch, dibasic calcium phosphate, saccharides, and/or mixtures of the foregoing. Examples of diluents include microcrystalline celluloses such as those sold under the Trade Mark Avicel pH 101, Avicel pH 102, Avicel pH 112, Avicel pH 200, Avicel PH301 and Avicel pH 302; lactose such as lactose monohydrate, lactose anhydrous and Pharmatose DCL21 (Pharmatose is a Trade Mark),

including anhydrous, monohydrate and spray dried forms; dibasic calcium phosphate such as Emcompress (Emcompress is a Trade Mark); mannitol, Pearlitol SD 200 (Pearlitol SD 200 is a trade mark), starch, sorbitol, sucrose and glucose.

Suitable binders include for example starch, povidone, hydroxypropylmethylcellulose, pregelatinised starch, hydroxypropylcellulose and/or mixtures of the foregoing.

Suitable lubricants, including agents that act on the flowability of the powder to be compressed are, for example, colloidal silicon dioxide such as Aerosil 200 (Aerosil is a Trade Mark); talc; stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate and sodium stearyl fumarate.

Suitable anti-taking agents i.e. antiadherent, are selected from the group comprising of colloidal silicon dioxide such as Aerosil 200 (Aerosil is a Trade Mark); talc; stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate and sodium stearyl fumarate.

Suitable opacifying agent can be titanium dioxide.

Pigments can be selected from iron oxides, lake colours and dyes.

Suitable disintegrants include for example lightly crosslinked polyvinyl pyrrolidone, corn starch, potato

starch, maize starch and modified starches, croscarmellose sodium, cross-povidone, sodium starch glycolate and combinations and mixtures thereof.

The ranges of active ingredient and excipients for the inner portion are as follows-

Active ingredient	0.1	to 90 % w/w
Diluent(s)	10:0	to 90 % w/w
Binder	0.5	to 20 % w/w
Disintegrating agent	0.5	to 20 % w/w
Lubricant(s)/colourants	0.1	to 05 % w/w

(ii) **Outer Portion:** The outer portion comprises of a) micro matrix particles containing high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agent, b) coating of Micro matrix particles with one or more hydrophobic release controlling agents. The outer portion may also include one or more commonly used excipients in oral pharmaceutical formulations. The release of the high dose, low solubility active ingredient or low dose, low

solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient is controlled through dual retard technique. The dual retard technique is a combination of matrix formulations and reservoir formulations. First the micro matrix particles of high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility dose active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agents are formed and then these are further coated with one or more release controlling agents. Thus the dual retard release technique presents the double barriers and effectively controls the diffusion of the high dose, low solubility or low dose, low solubility or low dose high solubility active ingredients from the present invention in predictable manner and also significantly reduces the amount of release controlling agents. The other advantages of the present invention are such as it reduces the chances of dose dumping, unnecessary burst effects and failure of the system, which are otherwise usually associated with simple matrix or reservoir systems.

Further advantages of present invention include the disintegration of inner portion is not hindered as nonswellable release controlling agents are used which do not swell and maintain the shape during operation and it effectively prevents the separation of the layers of the multilayered tablets which is normally associated with normal multilayered tablets.

The high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient can be present in the form of a free base or in the form of pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically acceptable salts forming part of this invention are intended to define but not limited to salts of the carboxylic acid moiety such as alkali metal salts like Li, Na and K salts; alkaline earth metal salts like Ca and Mg salts; salts of organic bases such as lysine, arginine, guanidine, diethanolamine, choline, and the like; ammonium or substituted ammonium salts and aluminium salts. Salts may be acid addition salts which defines but not limited to sulfates, nitrates, phosphates, perchlorates, borates, hydrohalides, acetates, tartrates, maleates, citrates, succinates, palmoates, methanesulfonates, benzoates, salicylates, hydroxynaphthoates, benzensulfonates, ascorbates, glycerophosphates, ketoglutarates and the like.

Further, the high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient, where applicable, may be present either in the form of one substantially optically pure enantiomer or as a mixture of enantiomers or polymorphs thereof.

The high dose active ingredient is in the form of modified release and has dose from 500 mg to 1500 mg.

The high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredients are comprises of the following therapeutic classes but not limited to antidiabetic agents, anti-histamines, anti-depressants, anti-viral agents, anesthetics, antacids, anti-arthritis, antibiotics, anti-psychotics, anti-spasmodics, anxiolytic agents, appetite suppressants, cardiovascular agents, cough suppressants, emollients, gastro-intestinal agents, growth regulators, respiratory stimulants, vitamins, angiotensin converting enzyme inhibitors, anti-asthmatics, anti-cholesterolemics, anti-convulsants, anti-depressants, anti-diarrhea preparations, anti-infective, anti-inflammatory agents, anti-nauseants, anti-stroke agents, anti-tumor drugs, anti-tussives, anti-uricemic drugs, amino-acid preparations, antiemetics, antiobesity drugs, antiparasitics, antipyretics, appetite stimulants, cerebral dilators, chelating agents, cholecystokinin antagonists, cognition activators, deodorants, dermatological agents, diuretics, erythropoietic drugs, fertility agents, synthetic hormones, laxatives, mineral supplements, neuroleptics, neuromuscular agents, peripheral vasodilators, prostaglandins, vaginal preparations, vasoconstrictors, vertigo agents, biguanides and the active ingredients described in united states patent numbers 3957853, 4080472, 3174901, 4835184, 6031004.

Examples of high dose, low solubility active ingredients comprises of but not limited to cefuroxime axetil, acetylsalicyclic acid, ibuprofen, gemfibrozil, sulfasalazine, acyclovir, cefadroxil, amoxicillin, cefaclor, ticlopidine hydrochloride, ciprofloxacin hydrochloride etc. Other drugs suitable for use and meeting the solubility and dose criteria described above will be apparent to those skilled in the art.

Examples of low dose, low solubility active ingredients comprises of but not limited to fluvoxatine hydrochloride, sertraline, fluvoxatine maleate, alprazolam, candasartan

celexetil, clozapine, famotidine, carvedilol, diclofenac sodium, indapamide, etc.

Examples of low dose, high solubility active ingredients comprises of but not limited to captopril, ranitidine hydrochloride, lisinopril, tramadol, cerivastatin, methylphenidate hydrochloride, oxybutynin chloride, venlafaxine hydrochloride, alandronate sodium, metformin etc.

In the dosage form of the present invention, the outer portion may optionally contain more than one high dose low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient.

As indicated above the outer portion of the present invention may comprise auxiliary excipients such as for example lubricants, plasticisers, anti-tack agents, opacifying agents, pigments, and such like. As will be appreciated by those skilled in the art, the exact choice of excipient and their relative amounts will depend to some extent on the final oral dosage form.

Suitable lubricants, including agents that act on the flowability of the powder to be compressed are, for example, colloidal silicon dioxide such as Aerosil 200 (Aerosil is a Trade Mark); talc; stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate and sodium stearyl fumarate.

In micro matrix particles, the active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agents are preferably present in a ratio of from 100:1 to 100:75, more particularly from 100:2.5 to 100:50, still more preferably from 100:2.5 to 100:30 and most preferably from 100:2.5 to 100:20.

In outer portion, micro matrix particles and coating of one or more hydrophobic release controlling agents are preferably present in a ratio of from 100:0.5 to 100:75, more particularly from 100:2.5 to 100:50, still more preferably from 100:2.5 to 100:30 and most preferably from 100:2.5 to 100:20.

According to one embodiment the release controlling agents are pharmaceutically excipients, which are hydrophobic in nature.

The polymers that can be used to form the rate-controlling membrane or micromatrix are described in greater detail herein below.

43

The hydrophobic release controlling agents are selected from but are not limited to Ammonio methacrylate copolymers type A and B as described in USP, methacrylic acid copolymer type A, B and C as described in USP, Polyacrylate dispersion 30% as described in Ph. Eur., Polyvinyl acetate dispersion, ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (lower, medium or higher molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, cellulose triacetate, poly(methyl methacrylate), poly(ethyl methacrylate), poly(butyl methacrylate), poly(isobutyl methacrylate), and poly(hexyl methacrylate), Poly(isodecyl methacrylate), poly(lauryl methacrylate), poly(phenyl methacrylate), poly(methyl acrylate), poly(isopropyl acrylate), poly(isobutyl acrylate), poly(octadecyl acrylate), waxes such as beeswax, carnauba wax, microcrystalline wax, and ozokerite, fatty alcohols such as cetostearyl alcohol, stearyl alcohol, cetyl alcohol and myristyl alcohol, and fatty acid esters such as glyceryl monostearate, glycerol distearate, glycerol monooleate, acetylated monoglycerides, tristearin, tripalmitin, cetyl esters wax, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate, and hydrogenated castor oil.

According to an especially preferred embodiment the release controlling agents contains ammonio methacrylate copolymers and fatty acid esters as hereinafter described.

The suitable hydrophobic agents are polymers sold under the Trade Mark Eudragit RS (Ammonio Methacrylate Copolymer type B USP), (Eudragit NE 30D (Polyacrylate dispersion 30% Ph. Eur.), Eudragit RL (Ammonio Methacrylate Copolymer type A USP) and Kollicoat SR 30 D and fatty acid esters such as glyceryl behenate, glycerol distearate and hydrogenated castor oil. Eudragit polymers are polymeric lacquer substances based on acrylate and/or methacrylates.

The outer portion can also include one or more commonly used excipients in oral pharmaceutical formulations.

Representative commonly used excipients in oral pharmaceutical formulations include talc, fumed silica, glyceryl monostearate, magnesium stearate, calcium stearate, kaolin, colloidal silica, gypsum, Tween 80, Geleol pastiles (trade mark), micronised silica and magnesium trisilicate.

The quantity of commonly used excipients in oral pharmaceutical formulations used is from about 0.5% to about 200% by weight, preferably from 2 to 100% more

particularly 10 to 60% based on the total dry weight of the polymer.

The outer portion can also include a material that improves the processing of the release controlling agents. Such materials are generally referred to as "plasticisers" and include, for example, adipates, azelates, benzoates, citrates, isoebucaes, phthalates, sebacates, stearates, tartrates, polyhydric alcohols and glycols.

Representative plasticisers include acetylated monoglycerides, butyl phthalyl butyl glycolate, dibutyl tartrate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate,, ethyl phthalyl ethyl glycolate, glycerin, ethylene glycol, propylene glycol, Triethyl citrate, triacetin, tripropinoin, diacetin, dibutyl phthalate, acetyl monoglyceride, polyethylene glycols, castor oil, triethyl citrate, polyhydric alcohols, acetate esters, glycerol triacetate, acetyl triethyl citrate, dibenzyl phthalate, dihexyl phthalate, butyl octyl phthalate, diisqnonyl phthalate, butyl octyl phthalate, dioctyl azelate, epoxidised tallate, triisooctyl trimellitate, diethylexyl phthalate, di-n-octyl phthalate, di-I-octyl phthalate, di-I-decyl phthalate, di-n-undecyl phthalate, di-n-tridecyl phthalate, tri-2-ethylexyl trimellitate, di-2-ethylexyl adipate, di-2-ethylhexyl sebacate, di-2-ethylhexyl azelate, dibutyl sebacate, glyceryl monocaprylate, glycerol distearate and glyceryl monocaprate.

The amount of plasticiser to be used is from about 1% to 50% based on the weight of the dry release controlling agent(s).

The amount of release controlling agent(s) to be used in forming the outer portion will be determined based on various parameters such as the desired delivery properties, including the amount of active ingredient to be delivered, the active ingredient release rate desired, and the size of the micro matrix particles.

The novel dosage form of the present invention can be manufactured by the following procedure:

A) Inner Portion

The granules of the inner portion can be manufactured in accordance with usual techniques in which the active ingredient and other excipients are mixed and granulated by adding solution of binder in a low or high shear mixer or by fluidized bed granulation. The granulate is dried, preferably in a fluidized bed dryer. The dried granulate is sieved and mixed with lubricants and disintegrants.

Alternatively the manufacture of granules of inner portion can be made by direct mixing of the directly compressible excipients or by roller compaction.

B) Outer Portion

The micro matrix particles of the outer portion can be manufactured in accordance with usual techniques in which the active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agents are mixed and granulated by adding solvent in a low or high shear mixer or by fluidized bed granulator. The granulate is dried, preferably in a fluidized bed dryer. The dried granulate is sized. The sizing of the micromatrix particles can be done using oscillating granulator, comminuting mill or any other conventional method. The sieve used for the sizing can have openings from 0.25 mm to 5 mm. Alternatively the micro matrix particles can be made by extrusion, spheronization or by roller compaction. The micro matrix particles can be coated by a solution of one or more hydrophobic release controlling agents by any known method, including spray application. Spraying can be carried out using a fluidized bed coated (preferably Wurster coating), or in a pan coating system. Alternatively the coating of the micro matrix particles with one or more rate controlling agents can be done by hot melt process using a granulator or fluidized bed coated (preferably Wurster coating), or in a pan coating system.

C) Tablet Compression

The compression of tablets is carried out on usual press coaters (e.g. machines of the Manesty, Cadmach or Kilian) with slight modification. The device such as feed frame and hoppers making top layer are eliminated. The granules of the inner layer are charged in the hopper of the machine compressing first layer and the granules of the outer layer are charged in the hopper of the machine compressing the coating. On operation only the bottom layer of the coating (outer portion) is deposited into the die and the first layer is placed on it. The compression wheels then embed the first layer in the granules of the outer layer, displacing some of latter to form sides, and finally press the whole into the tablet. The resultant tablet has inner portion covered by the outer portion from all the sides except top surface that remains uncovered and the level of the inner portion and the outer portion is same. The tablets can be made of various sizes and shapes. The present invention uses round punch tooling with upper, flat bottom punches and lower flat bottom beveled edges lower

punches for the compression of inner portion and oblong shaped flat bottom beveled edges punches for the compression of the outer portion.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a plan view of the dosage form described in the present invention,

FIG. 2 is an edge view of the dosage form described in the present invention,

FIG. 3 is a transverse section view as seen along the line 3-3 of Fig.1,

FIG. 4 (a) is a cross section of coated micro matrix particles prepared by spheronization and coating for the purpose of illustration only.

FIG. 4 (b) is a cross section of coated micro matrix particles prepared by granulation and coating for the purpose of illustration only.

Referring to FIGS. 1 to 3, a dosage form 4 as described in the present invention having an inner portion 1 containing low dose active ingredient as immediate release and outer portion 2 containing high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient as modified release. FIG. 4(a)& 4(b) shows the cross section of the coated micro matrix particles 5 and having 6 a high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient, 7 hydrophobic release controlling agent and 8 a coating of hydrophobic release controlling agent.

EXAMPLES

The following example further indicates but by no means limit the present invention.

1) Production of inner portion

Active ingredient	0.1	to 90 % w/w
Diluent(s)	10.0	to 90 % w/w
Binder	0.5	to 20 % w/w
Disintegrating agent	0.5	to 20 % w/w
Lubricant(s)/colourants	0.1	to 05 % w/w

Active ingredient is mixed with diluent(s) and the mixture is granulated with binder solution in appropriate

solvent(s) and then dried. The granules are sieved and mixed lubricants/colourants. This mixture is compressed to tablets of desired weight and punches.

2) Production of outer portion

A) Micro matrix particles-

The active ingredient and release controlling agent(s) are present in a ratio of from 100:1 to 100:75 %w/w

Active ingredient is mixed with release controlling agent(s) and the mixture is granulated with a suitable solvent(s) and then dried. The granules are sized.

B) Coating of Micro matrix particles-

Micro matrix particles and release controlling agent(s) for coating are present in a ratio of from 100:0.5 to 100:75 %w/w.

Micro matrix particles are charged in fluidized bed processor. Release controlling agent(s) is/are dissolved in suitable solvent and this coating solution is sprayed to coat the micro matrix particles. The coated micro matrix particles are sieved and mixed with lubricants.

3) Compression of tablets

Tablet- Granules of inner portion are pressed to tablets of smaller dimension and granules of outer portion compressed on punches of higher dimension.

The compression is done on press coater machine in such a manner that the resultant tablet has inner portion covered by the outer portion from all the sides except top surface that remains uncovered and the level of the inner portion and the outer portion is on the same surface.

Example - 1

Manufacturing process is divided into three parts.

Part 1: Manufacturing of Metformin Hydrochloride Sustained Release Fraction.

Part 2: Manufacturing of Nebivolol Hydrochloride Fraction.

Part 3: Compression of tablets using Part 1 and Part 2.

Part 1: Manufacturing of Metformin Hydrochloride Sustained Release Fraction.

Sr. No.	Ingredients	Qty / Tab (mg)	% w/w	Qty / Tab (mg)	% w/w
		For 250 mg		For 375 mg	
Preparation of Metformin HCl Granules:					
1	Metformin Hydrochloride	250	72.0	375	72.0
2	Ammonio methacrylate copolymer, Type B	50	14.4	75	14.4
Coating of Metformin HCl Granules:					
3	Castor oil, hydrogenated (Cutina HR PH)	43.75	12.6	65.625	12.6
Lubrication:					
4	Magnesium stearate	3.25	0.9	4.875	0.9

Procedure:

A) Stage I- Granulation

Milling:

Mill Metformin HCl through 0.5 mm screen.

Sifting:

Sift milled Metformin HCl, Eudragit RSPO through # 40 mesh.

Granulation:

Premixing - Mix the material of step 2 in granulator
 Binder addition - Add Methylene chloride and Acetone (1:1) into the premix blend.
 Wet mixing - Knead the above mixture for sufficient period to get the granules of uniform consistency.

Drying:

Dry the granules in Dryer till LOD reaches below 1%.

Sizing:

Size the granules through 1 mm sieve in oscillating granulator.

Stage II - Coating Of Granules

- 1) Prepare Cutina solution by dissolving Castor Oil, hydrogenated (Cutina PH HR) in methylene chloride.
- 2) Coat the sized Metformin granules (Stage I) with the Castor Oil, hydrogenated (Cutina PH HR) solution in Fluid bed processor.
- 3) Sift the coated Metformin granules through # 16.

Stage III - Lubrication

- 1) Lubricate the coated granules (Stage II) with Magnesium stearate previously passed through # 60.

Part 2: Manufacturing of Nebivolol Hydrochloride Fraction.

Sr. No.	Ingredients	Qty / Tab (mg)	% w/w
Intragranular			
1	Nebivolol Hydrochloride	5.45	6.1
2	Lactose monohydrate	65.05	72.3
3	Croscaramolose Sodium	5.00	5.6
4	Ferric Oxide Red	1.00	1.1
5	Polyvinyl Pyrrolidone K-30	3.00	3.3
Extragranular			
6	Croscaramolose Sodium	9.00	10.0
7	Colloidal Silicon Dioxide	0.50	0.6
8	Magnesium Stearate	1.00	1.1

Procedure:**A) Stage I- Granulation****1) Sifting:**

Sift Nebivolol hydrochloride, Lactose monohydrate, and Croscarmallose sodium through # 40 mesh.
Sift Ferric oxide red through # 100 mesh.

2) Granulation:

Premixing - Mix the material of step 1 in granulator.

Preparation of binding solution: Dissolve Polyvinyl Pyrrolidone K-30 in sufficient quantity of Purified water.

Binder addition - Add the binding solution into the premix blend.

Wet mixing - Knead the above mixture for sufficient period to get the granules of uniform consistency. Add extra purified water if needed.

3) Drying:

Dry the granules in Dryer till LOD reaches between 1.4-2.0 %.

4) Sizing:

Size the granules through # 20 mesh.

B) Stage II - Lubrication:

Sift Croscarmallose sodium, Colloidal silicon dioxide through # 40 mesh and mix with the sized granules.
Lubricate the granules with Magnesium stearate previously sifted through # 60 mesh.

Part 3: Compression of tablets using Part 1 and Part 2 Fractions.

Sr. No.	Fraction	Weight / Tablet (in mg)	
		For 250 + 5 mg	For 375 + 5 mg
1	Metformin hydrochloride sustained release fraction (Part 1)	347	520.5
2	Nebivolol hydrochloride fraction (Part 2)	90	90
3	Total Weight	437	610.5

Method for compression:**For 250 + 5 mg:**

Compress inlay tablets as per the weights given in part 3 using appropriate tooling on tablet press.

For 375 +5 mg:

Compress inlay tablets as per the weights given in part 3 using appropriate tooling on tablet press.

DISSOLUTION:**For Metformin HCl:**

USP Apparatus II (Paddle), RPM- 50, Medium-0.1 N HCL, Medium- 900 ml.

Time Points (hr)	250 + 5 mg	375 + 5 mg
	% Drug release	% Drug release
1	39.62	31.54
2	57.16	43.98
4	80.37	63.80
6	94.85	77.28
8	99.59	87.33
10	104.08	94.75
12	105.03	99.25

For Nebivolol:

USP Apparatus II (Paddle), RPM- 100, Medium-0.1 N HCL,
Medium- 500 ml.

Time Points (min)	250 + 5 mg	375 + 5 mg
	% Drug release	% Drug release
15	60.0	59.3
30	67.6	66.4
45	69.1	68.8
60	69.9	70.6
90	71.5	72.2

Example - 2

Manufacturing process is divided into three parts.

Part 1: Manufacturing of Metformin Hydrochloride Sustained Release Fraction.

Part 2: Manufacturing of Nebivolol Hydrochloride Fraction.

Part 3: Compression of tablets using Part 1 and Part 2.

Part 1: Manufacturing of Metformin Hydrochloride Sustained Release Fraction.

Sr. No.	Ingredients	Qty / Tab (mg)	% w/w
Preparation of Metformin HCl Granules:			
1	Metformin Hydrochloride	250	72.0
2	Ammonio methacrylate copolymer, Type B	50	14.4
Coating of Metformin HCl Granules:			
3	Castor oil, hydrogenated (Cutina HR PH)	43.75	12.6
Lubrication:			
4	Magnesium stearate	3.25	0.9

48

Procedure:**A) Stage I- Granulation****Milling:**

Mill Metformin HCl through 0.5 mm screen.

Sifting:

Sift milled Metformin HCl, Eudragit RSPO through # 40 mesh.

Granulation:

Premixing - Mix the material of step 2 in granulator
Binder addition - Add Methylene chloride and Acetone (1:1) into the premix blend.

Wet mixing - Knead the above mixture for sufficient period to get the granules of uniform consistency.

Drying:

Dry the granules in Dryer till LOD reaches below 1%.

Sizing:

Size the granules through 1 mm sieve in oscillating granulator.

Stage II - Coating Of Granules

- 4) Prepare Cutina solution by dissolving Castor Oil, hydrogenated (Cutina PH HR) in methylene chloride.
- 5) Coat the sized Metformin granules (Stage I) with the Castor Oil, hydrogenated (Cutina PH HR) solution in Fluid bed processor.
- 6) Sift the coated Metformin granules through # 16.

Stage III - Lubrication

- 2) Lubricate the coated granules (Stage II) with Magnesium stearate previously passed through # 60.

Part 2: Manufacturing of Nebivolol Hydrochloride Fraction.

Sr. No.	Ingredients	Qty / Tab (mg)	% w/w
Intragranular			
1	Nebivolol Hydrochloride	5.45	6.1
2	Lactose monohydrate	70.63	78.5
3	Ferric Oxide Red	0.50	0.6
4	Polyvinyl Pyrrolidone K-30	3.00	3.3
Extragranular			
5	Polyplasdone XL-10	9.00	10.0
6	Colloidal Silicon Dioxide	0.50	0.6
7	Magnesium Stearate	0.90	1.0

Procedure:**A) Stage I- Granulation****1) Sifting:**

Sift Nebivolol hydrochloride, Lactose monohydrate through # 40 mesh.

Sift Ferric oxide red through # 100 mesh.

2) Granulation:

Premixing - Mix the material of step 1 in granulator.

Preparation of binding solution: Dissolve Polyvinyl Pyrrolidone K-30 in sufficient quantity of Purified water.

Binder addition - Add the binding solution into the premix blend.

Wet mixing - Knead the above mixture for sufficient period to get the granules of uniform consistency. Add extra purified water if needed.

3) Drying:

Dry the granules in Dryer till LOD reaches between 1.4-2.0 %.

4) Sizing:

Size the granules through # 20 mesh.

B) Stage II - Lubrication:

Sift Polyplasdone XL-10, Colloidal silicon dioxide through # 40 mesh and mix with the sized granules. Lubricate the granules with Magnesium stearate previously sifted through # 60 mesh.

Part 3: Compression of tablets using Part 1 and Part 2 Fractions.

Sr. No.	Fraction	Weight / Tablet (in mg)
		For 250 + 5 mg
1	Metformin hydrochloride sustained release fraction (Part 1)	347
2	Nebivolol hydrochloride fraction (Part 2)	90
3	Total Weight	437

Method for compression:

Compress inlay tablets as per the weights given in part 3 using appropriate tooling on tablet press.

DISSOLUTION:**For Metformin HCl:**

USP Apparatus II (Paddle), RPM- 50, Medium-0.1 N HCL, Medium- 900 ml.

Time Points (hr)	250 + 5 mg
	% Drug release
1	37.87
2	54.34
4	79.60
6	95.04
8	103.03

For Nebivolol:

USP Apparatus II (Paddle), RPM- 100, Medium-0.1 N HCL,
Medium- 500 ml.

Time Points (min)	250 + 5 mg
	% Drug release
15	61.1
30	72.8
45	78.6
60	87.1
90	92.9

What is claimed is:

1. A combination dosage form of -

i) high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose, high solubility active ingredient, as modified release and

ii) low dose active ingredient as immediate release,

wherein the said dosage form comprises of an inner portion having a low dose active ingredient as immediate release and an outer portion having a high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose, high solubility active ingredient as modified release, in which the outer portion comprises a) micro matrix particles and b) coating on micro matrix particles.

2. A dosage form of combination of low dose, high solubility active ingredient metformin, as modified release and low dose active ingredient nebivolol as immediate release, wherein said dosage form comprises of an inner portion having a low dose active ingredient nebivolol as immediate release and an outer portion having a low dose, high solubility active ingredient metformin as modified release, in which the outer portion comprises a) micro matrix particles and b) coating on micro matrix particles.

3. A dosage form according to claim 1 and 2, in the form of a tablet, wherein said inner portion is covered by the outer portion from all the sides except top surface that remains uncovered.

4. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the dosage form is with sufficient reduction in the amount of release controlling agent.

5. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the micro matrix particles comprises one or more hydrophobic release controlling agents.

6. A dosage form according to claim 5, wherein the hydrophobic release controlling agents are selected from the group comprising of ammonio methacrylate copolymers type A and B as described in USP, methacrylic acid copolymer type A, B and C as described in USP, polyacrylate dispersion 30% as described in Ph. Eur., polyvinyl acetate dispersion, ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (lower, medium or higher

molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, cellulose triacetate, poly(methyl methacrylate), poly(ethyl methacrylate), poly(butyl methacrylate), poly(isobutyl methacrylate), poly(hexyl methacrylate), poly(isodecyl methacrylate), poly(lauryl methacrylate), poly(phenyl methacrylate), poly(methyl acrylate), poly(isopropyl acrylate), poly(isobutyl acrylate), poly(octadecyl acrylate), waxes such as beeswax, carnauba wax, microcrystalline wax, and ozokerite, fatty alcohols such as cetostearyl alcohol, stearyl alcohol, cetyl alcohol and myristyl alcohol, and fatty acid esters such as glyceryl monostearate, glycerol distearate, glycerol monooleate, acetylated monoglycerides, tristearin, tripalmitin, cetyl esters wax, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate and hydrogenated castor oil.

7. A dosage form according to claim 6, wherein the hydrophobic release controlling agent(s) is selected preferably from ammonio methacrylate co-polymers.
8. A dosage form according to claim 7, wherein the preferred ammonio methacrylate co-polymers are selected from Eudragit RSPO (Ammonio Methacrylate Copolymer type B USP), Eudragit RL (Ammonio Methacrylate Copolymer type A USP) and Eudragit NE30D (Polyacrylate dispersion 30% Ph. Eur.).
9. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein in micro matrix particles, the active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agents are present in a ratio of from 100:1 to 100:75.
10. A dosage form according to claim 1 and 2, coating of micro matrix particles comprises one or more hydrophobic release controlling agents.
11. A dosage form according to claim 10, wherein the hydrophobic release controlling agents are selected from the group comprising of ammonio methacrylate copolymers type A and B as described in USP, methacrylic acid copolymer type A, B and C as described in USP, polyacrylate dispersion 30% as described in Ph. Eur., polyvinyl acetate dispersion, ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (lower, medium or higher molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate, cellulose triacetate, poly(methyl methacrylate), poly(ethyl methacrylate), poly(butyl methacrylate), poly(isobutyl methacrylate), poly(hexyl methacrylate),

- poly(isodecyl methacrylate), poly (lauryl methacrylate), poly(phenyl methacrylate), poly (methyl acrylate), poly (isopropyl acrylate), poly (isobutyl acrylate), poly (octadecyl acrylate), waxes such as beeswax, carnauba wax, microcrystalline wax, and ozokerite, fatty alcohols such as cetostearyl alcohol, stearyl alcohol, cetyl alcohol and myristyl alcohol and fatty acid esters such as glyceryl monostearate, glycerol distearate, glycerol monooleate, acetylated monoglycerides, tristearin, tripalmitin, cetyl esters wax, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate glycerol distearate, and hydrogenated castor oil.
- 12.A dosage form according to claim 11, wherein the hydrophobic release controlling agent(s) is selected from fatty acid esters.
- 13.A dosage form according to claim 12, wherein the hydrophobic release controlling agents is selected from the group comprising of hydrogenated castor oil and glycerol distearate.
- 14.A dosage form according to claim 1 and 2, wherein in outer portion, micro matrix particles and coating of one or more hydrophobic release controlling agents are present in a ratio of from 100:0.5 to 100:75.
- 15.A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the weight ratio of immediate release active ingredient and modified release active ingredient with high dose, low solubility is from 1:10 to 1:15000.
- 16.A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the weight ratio of immediate release active ingredient and modified release active ingredient with low dose is from 500:1 to 1:5000.
- 17.A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the low dose active ingredient for immediate release comprises dose less than or equal to 50 mg.
- 18.A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the low dose active ingredient for immediate release is selected from the group comprising of antidiabetic agents, anti-histamines, anti-depressants, anti-viral agents, anesthetics, antacids, anti-arthritics, antibiotics, anti-psychotics, anti-spasmodics, anxiolytic agents, appetite suppressants, cardiovascular agents, cough suppressants, emollients, gastrointestinal agents, growth regulators, respiratory stimulants, vitamins, angiotensin converting enzyme

inhibitors, anti-asthmatics, anti-cholesterolemics, anti-convulsants, anti-depressants, anti-diarrhea preparations, anti-infective, anti-inflammatory agents, anti-nauseants, anti-stroke agents, anti-tumor drugs, anti-tussives, anti-uricemic drugs, amino-acid preparations, antiemetics, antiobesity drugs, antiparasitics, antipyretics, appetite stimulants, cerebral dilators, chelating agents, cholecystokinin antagonists, cognition activators, deodorants, dermatological agents, diuretics, erythropoietic drugs, fertility agents, synthetic hormones, laxatives, mineral supplements, neuroleptics, neuromuscular agents, peripheral vaso-dilators, prostaglandins, vaginal preparations, vaso-constrictors, vertigo agents, sulphonylurease, meglitinides, PPAR gamma agonist [insulin sensitisers (thiazolidinedione)], PPAR alpha and gamma agonist, alpha-glucosidase inhibitors and the like.

19. A dosage form according to claim 18, wherein the low dose active ingredient for immediate release is selected from the group comprising of zafirlukast, quinapril hydrochloride, isotretinoin, rabeprazole sodium, estradiol(e2), norethindrone acetate, risedronate sodium, pioglitazone HCl, amphetamine, anagrelide hydrochloride, biperiden HCl, mephalan, alprazolam, ramipril, naratriptan hydrochloride, leflunomide, anastrozole, exemestane, paroxetine mesylate, candesartan cilexetil, almotriptan, cerivastatin, betaxolol hydrochloride, bisoprolol fumarate, deloradine, clonazepam, clorazepate dipotassium, clozapine, methylphenidate HCl, carvedilol, warfarin sodium, norgestrel, ethinyl estradiol, cyclophosphamide, pemoline, liothyronine sodium, misoprostol, tolterodine tartrate, dextroamphetamine sulfate, dicyclomine hydrochloride, digoxin, oxybutynin chloride, doxazosin mesylate, ethacrynate sodium, venlafaxine HCl, enalapril maleate, estradiol, estropipate, famotidine, letrozole, fludrocortisone acetate, fluoxetine, dexamethylphenidate HCl, alendronate sodium, ziprasidone, glipizide, glyburide, miglitol, guanabenz acetate, haloperidol, doxercalciferol, zalcitabine, hydrochlorothiazide, hydromorphone HCl, indapamide, estradiol, nitric oxide, ketorolac tromethamine, clonazepam, granisetron, lamotrigine, fluvastatin sodium, levonorgestrel, levothyroxine sodium, atorvastatin calcium, lisinopril, minoxidil, loperamide, loratidine, lorazepam, lovastatin, pravastatin sodium, fluvoxamine maleate,

acetaminophen, acyclovir, aminocaproic acid, pitavastatin, rosuvastatin, dalvastatin, escitalopram, sertraline, celecoxib, parecoxib, valdecoxib, glibenclamide (glyburide), glipizide, gliclazide, glimepiride, tolazamide, tolbutamide, chlorpropamide, gliquidone, nateglinide, glyburide, glisoxepid, glibornuride, phenbutamide, tolcyclamide, repaglinide, troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, englitazone, acarbose, voglibose, emglitazone, miglitol, farglitazar, nebivolol, (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulfonyloxyphenyl}-ethoxy)phenyl]propanoic acid, 3-[4-[2-(4-tert-butoxy-carbonylamino)phenyl]ethoxy]phenyl)-(S)-2-ethoxypropanoic acid, L-6766892 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the high dose, low solubility active ingredient for modified release comprises dose from 500 mg to 1500 mg.
21. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the low dose active ingredient for modified release comprises dose from 0.1 mg to 500 mg.
22. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose, high solubility active ingredient is selected from the group comprising of antidiabetic agents, anti-histamines, anti-depressants, anti-viral agents, anesthetics, antacids, anti-arthritics, antibiotics, anti-psychotics, anti-spasmodics, anxiolytic agents, appetite suppressants, cardiovascular agents, cough suppressants, emollients, gastro-intestinal agents, growth regulators, respiratory stimulants, vitamins, angiotensin converting enzyme inhibitors, anti-asthmatics, anti-cholesterolemics, anti-convulsants, anti-depressants, anti-diarrhea preparations, anti-infective, anti-inflammatory agents, anti-nauseants, anti-stroke agents, anti-tumor drugs, anti-tussives, anti-uricemic drugs, amino-acid preparations, antiemetics, antiobesity drugs, antiparasitics, antipyretics, appetite stimulants, cerebral dilators, chelating agents, cholecystokinin antagonists, cognition activators, deodorants, dermatological agents, diuretics, erythropoietic drugs, fertility agents, synthetic hormones, laxatives, mineral supplements, neuroleptics, neuromuscular agents, peripheral vaso-dilators, prostaglandins, vaginal

preparations, vaso-constrictors, biguanides, vertigo agents and the like.

23. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein high dose, low solubility active ingredients are selected from the group comprising of cefuroxime axetil, acetylsalicylic acid, ibuprofen, gemfibrozil, sulfasalazine, acyclovir, cefadroxil, amoxicillin, cefaclor, ticlopidine hydrochloride, ciprofloxacin hydrochloride and pharmaceutically acceptable salts thereof.
24. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein low dose, low solubility active ingredients are selected from the group comprising of fluvoxatine hydrochloride, sertraline, fluvoxatine maleate, alprazolam, candasartan cilexetil, clozapine, famotidine, carvedilol, diclofenac sodium, indapamide and pharmaceutically acceptable salts thereof.
25. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein low dose, high solubility active ingredients are selected from the group comprising of captopril, ranitidine hydrochloride, lisinopril, tramadol, cerivastatin, methylphenindate hydrochloride, oxybutynin chloride, venlafaxine hydrochloride, alandronate sodium, metformin and pharmaceutically acceptable salts thereof.
26. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein inner portion may optionally contain more than one low dose active ingredients for immediate release.
27. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein the dosage form can be given twice a day or more preferably can be given once a day oral formulation.
28. A dosage form according to claim 1 and 2, is used for human beings.
29. A process for the preparation of a dosage form comprising a) preparation of inner portion and b) preparation of outer portion.
30. A process for the preparation of a dosage form as claimed in claim 29, wherein preparation of outer portion comprising a) preparing a micro matrix particles containing high dose, low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agent and b) coating the said micro matrix particles containing active ingredient and one or more hydrophobic release controlling agent.

- 53
31. A dosage form according to claim 1 and 2, wherein outer portion may optionally contain more than one high dose low solubility active ingredient or low dose, low solubility active ingredient or low dose high solubility active ingredients.
 32. A dosage form as defined herein, substantially described particularly with reference to the foregoing example.

FIGURE 1

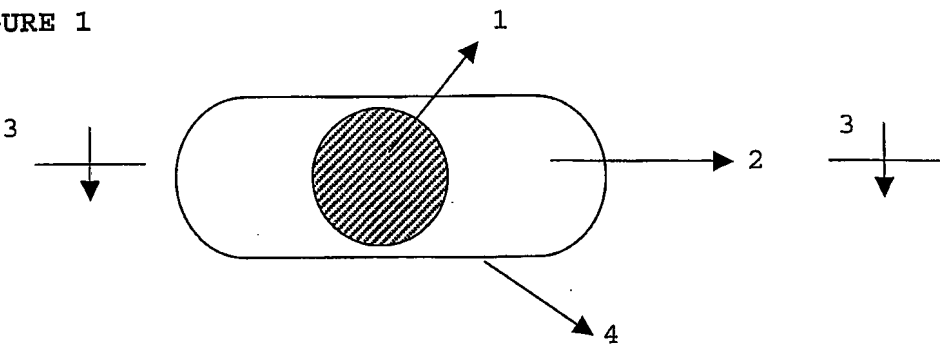


FIGURE 2

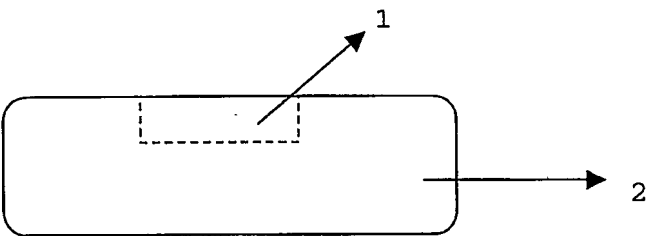


FIGURE 3

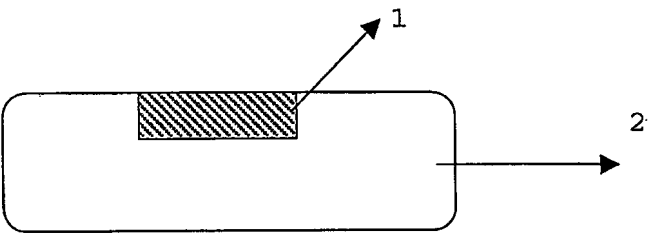


FIGURE 4 (a)

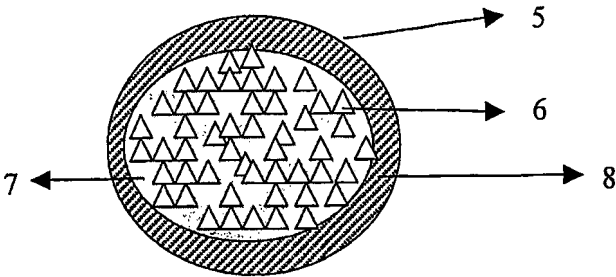
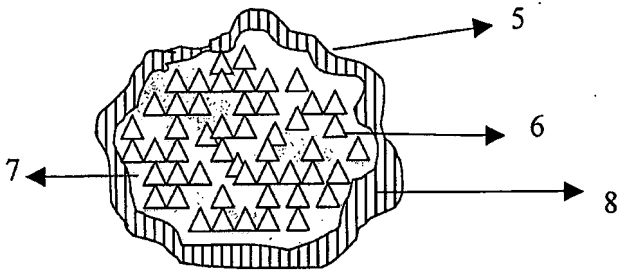


FIGURE 4 (b)





AA 32868755
LIBRANA RAMA
NOTARIA TERCERA
ENCUENTRO

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----

En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
por escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 c/ Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

Como Notario Ventres de este Círculo
hago constar que esta fotocopia
con su fotocopia autentica que se
a la vista.
113 AGO 2007
WILLY VALENTIN
NOTARIO VENTRES
Bogotá D.C. Colombia

4534
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3 de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

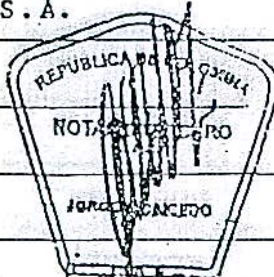
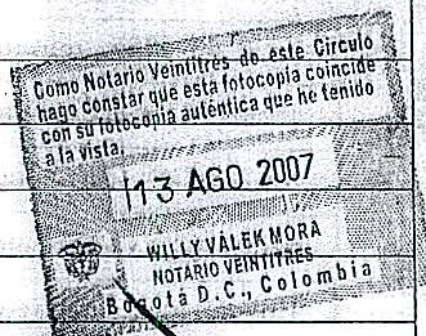
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

91 *Juan m Barberi*

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0047363	
				Bogotá D.C., Mayo 16 de 2013 - 15:29:16	
RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS				NI 900.048.328	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392193885	14/05/2013	428.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 OPOSICION POR CADA CLASE-MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	325.000.00	325.000.00	
				\$325.000.00	
=====					
SON: **TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA C/					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-185243- -00003-0000 Fecha: 2013-05-16 16:03:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 57					
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					
Mayo 16 de 2013 - 15:29:16					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0047364
		Bogotá D.C., Mayo 16 de 2013 - 15:29:16

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS					NI 900.048.328
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392193885	14/05/2013	428.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	1608 N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	103.000.00
				103.000.00
				\$103.000.00
				=====

SON: **CIENTO TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-185243- -00003-0000
Fecha: 2013-05-16 16:03:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 57