



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-185243-00000-0000

Fecha: 2012-10-19 11:40:08

Tra: 11 PATENTEIYII

Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 47

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACION POR
VIA ORAL QUE COMPRENDEN UNO O VARIOS PRINCIPIOS
ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
SANOFI

DOMICILIO _____
PARIS, FRANCIA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-185243- -00000-0000 Fecha: 2012-10-19 11:40:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 47
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2011/051736	Fecha 2011/04/20
Publicación Internacional No.		WO 2011/132167 A1	Fecha 2011/10/27
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL QUE COMPRENDEN UNO O VARIOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 009/000, A61K 009/016, A61K 009/050			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
SANOFI			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN:		54, rue La Boétie,	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		F-75008 Paris	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Francia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. LESOT		Axelle	Francés
2. LEYDET		Damia	Francesa
3. MOUSSEL		Arnaud	Francés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		F-75013 Paris	c/o Sanofi –Aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
2. Francia		F-75013 Paris	c/o Sanofi –Aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
3. Francia		F-75013 Paris	c/o Sanofi –Aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN FRANCIA		CÓDIGO PAÍS FR	(31) NÚMERO 1053034	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/04/21

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				

13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				

Micro, pequeñas y medianas empresas		☐
Universidades públicas o privadas		☐
Entidades sin ánimo de lucro		☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-108302 N° 12-106748	Fecha : 2012/10/16 Fecha : 2012/10/10
----	--	------------------------------	--

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
----	--	--	--

Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>Luz Clemencia De Páez</i> <i>TP#23555 @SJ</i>
C.C 35.456.344 de Usaquen	Tarjeta Profesional 23.555

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>31</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>21</u> 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de cambio de nombre y dirección del solicitante	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de SANOFI. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante (1 documento) 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medinas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 11 reivindicaciones adicionales a 10 por \$330.000.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 October 2011 (27.10.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/132167 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2011/051736

(22) International Filing Date:
20 April 2011 (20.04.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1053034 21 April 2010 (21.04.2010) FR

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LESOT, Axelle
[FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, 174 av-
enue de France, F-75013 Paris (FR). LEYDET, Damia
[FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department, 174 av-
enue de France, F-75013 Paris (FR). MOUSSEL, Ar-
naud [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department,
174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agent: CARION-TARAVELLA, Brigitte; c/o sanofi-
aventis, Patent Department, 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) Title: METHOD FOR PREPARING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS INTENDED FOR ORAL ADMINISTRA-
TION COMPRISING ONE OR MORE ACTIVE INGREDIENTS AND THE COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(57) Abstract: The present invention relates to a method for "hot melt coating" of pharmaceutical active ingredients characterized
by organoleptic or physicochemical properties that it is desirable to mask. The invention also relates to the resulting medicinal ac-
tive ingredients with masked organoleptic or physicochemical properties and the compositions comprising same.



WO 2011/132167 A1

Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración por vía oral que comprenden uno o varios principios activos y las composiciones que las comprenden

5 Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de recubrimiento en caliente denominado « Hot melt coating » de principios activos farmacéuticos. Estos principios activos se caracterizan por propiedades organolépticas y fisicoquímicas que serían deseables enmascarar. Así, los principios activos farmacéuticos pueden tener propiedades organolépticas inaceptables (gusto, olor, color, aspecto) especialmente su fuerte amargor. Estos principios activos farmacéuticos pueden ser sensibles a la humedad y/o a la temperatura. Este procedimiento permite por tanto un enmascaramiento eficaz de propiedades organolépticas y/o fisicoquímicas de principios activos farmacéuticos no satisfactorias y esto particularmente sin por otro lado ralentizar la disolución de dicho principio activo. La invención se refiere también a los principios activos medicamentosos con propiedades organolépticas o fisicoquímicas enmascaradas así obtenidas y a las composiciones que los comprenden.

TÉCNICA ANTERIOR Y PROBLEMA TÉCNICO

En el marco del enmascaramiento del gusto de principios activos con gusto inaceptable, se han realizado numerosos ensayos, que utilizan tecnologías convencionales : granulación, recubrimiento en lecho de aire fluidizado,... Los excipientes ensayados eran compuestos de polímeros : principalmente derivados de celulosa (HPC, HPMC, EC) y derivados de ácido metacrílico (gama Eudragit) y de acetato de (poli)vinilo. Estos ensayos a menudo se tropiezan con un enmascarado de gusto insuficiente.

Además, se han utilizado igualmente las tecnologías más innovadoras, tales como la microencapsulación por un procedimiento en fase CO₂ super-crítica o por un método de coacervación, simple o compleja. Se encuentran los mismos polímeros enmascarantes, citados anteriormente, así como otros excipientes menos tradicionales tipo quitosan, alginatos, gelatina. Los principales inconvenientes encontrados en estas tecnologías son la realización y la viabilidad industrial.

En el mismo proceso, se han ensayado procedimientos de atomización « en caliente » (en inglés spray-drying) y « en frío » (en inglés, spray-cooling).

Esta última tecnología denominada de « spray-cooling » descrita en el documento **WO/2004/058137** consiste en hacer fundir una matriz grasa y en incorporarle el principio

activo. Esto último o bien se disuelve o bien se dispersa en la fase grasa, compuesta de ácidos grasos, de mezcla o de ésteres de ácidos grasos, de alcohol graso o de ceras.

La mezcla en fusión se lleva a continuación, mediante una bomba peristáltica, hasta un tubo bi-fluido donde se atomiza en gotitas más o menos finas (según los
5 parámetros aplicados). Las gotitas por último se enfrían con una corriente de aire frío en el seno de la cámara de atomización y se transforman en gránulos sólidos que contienen el principio activo dispersado en toda la matriz grasa.

Aunque este procedimiento de « spray-cooling » permite obtener las composiciones farmacéuticas con un enmascarado de gusto correcto, asegurando una
10 disolución del principio activo no ralentizada en medio ácido, sigue habiendo un problema sin resolver de estabilidad física al calor del producto obtenido. Igualmente, este procedimiento sigue siendo incompatible con los principios activos que son por naturaleza termosensibles.

Además, en el marco de este procedimiento denominado « spray-cooling », la
15 concentración de principio activo de la composición está limitada por la viscosidad de la disolución o suspensión que se va a pulverizar, lo que reduce fuertemente el contenido de la composición del gránulo recubierto de principio activo. Solo se pueden obtener composiciones débilmente dosificadas de principio activo, es decir, composiciones que comprenden una cantidad de principio activo que no pasa de 30% en peso en la
20 composición del gránulo recubierto.

Además, la utilización del procedimiento de recubrimiento en caliente llamado en inglés « hot melt coating » se ha descrito en el documento **WO02/07706**. En este documento se describe la utilización de esta tecnología para recubrir los principios activos termosensibles en forma de partículas sólidas no granuladas previamente. Las
25 cantidades de recubrimiento determinadas son bajas y no permiten enmascarar de manera satisfactoria el gusto de los principios activos muy desagradables.

Igualmente, el documento **WO9718798** describe composiciones farmacéuticas de liberación rápida adaptadas en particular a la administración oral, que comprenden microcristales o microgránulos de principios activos, un recubrimiento lipídico obtenido
30 por un procedimiento de « hot melt coating » y un vehículo que comprende excipientes. La concentración de matriz grasa de recubrimiento está comprendida entre 1 y 25%, de preferencia entre 5 y 20%. Este documento precisa que es necesario, para enmascarar el gusto desagradable del ingrediente activo permitiendo una liberación satisfactoria del principio activo, trabajar con contenidos de matriz grasa suficientemente bajos. Esta
35 condición es necesaria para no modificar las dimensiones de la capa de recubrimiento que influenciaría entonces la liberación del ingrediente activo. Sin embargo, las

cantidades de recubrimiento lipídicos propuestas son bajas y no permiten enmascarar de manera satisfactoria el gusto de los principios activos muy desagradables.

Debido a ello, la realización del procedimiento « hot melt coating » descrito en estos documentos no está adaptada para obtener un enmascaramiento suficientemente eficaz del gusto y del olor de un principio activo caracterizado por un fuerte amargor y un fuerte olor, particularmente un enmascaramiento suficiente para permitir una ingestión del medicamento por un niño.

La solicitante ha encontrado ahora un nuevo procedimiento mejorado que permite resolver estos inconvenientes.

10 **RESUMEN DE LA INVENCION**

La invención tiene por objeto proponer un nuevo procedimiento que resuelva al menos los inconvenientes citados anteriormente.

El problema resuelto por este método de fabricación que comprende la formulación con ayuda de matrices grasas, es el de enmascarado del gusto de algunos principios activos, obteniendo una liberación in vitro relativamente rápida del principio activo (por ejemplo una liberación mínima de 70% de principio activo en 60 minutos).

Además, la concentración máxima de principio activo utilizable en este procedimiento no está limitada, el producto así obtenido puede estar fuertemente dosificado, es decir, que se pueden obtener composiciones que pueden comprender una cantidad de principio activo que pasa de 30% en peso en la composición del gránulo recubierto. Esto permite disminuir notablemente las dosis de productos que se van a administrar a un paciente, en particular a los niños pequeños o a las personas mayores.

Según una ventaja suplementaria, este procedimiento permite obtener una fuerte dosificación del principio activo incluso cuando éste es termosensible. Además se observa que los productos finales obtenidos presentan una estabilidad física satisfactoria, particularmente en las condiciones de conservación sometidas al calor (a 30°C/65% HR).

Además, y de manera sorprendente, este procedimiento permite aportar a algunos principios activos sensibles, una protección frente a la humedad. En efecto, la presencia de este recubrimiento lipídico parece permitir establecer una barrera frente a la humedad.

Según otra ventaja suplementaria, este procedimiento permite, gracias a la calidad del recubrimiento, inhibir el efecto anestésico y desagradable de algunas moléculas activas generalmente experimentado en el seno de la cavidad bucal.

La invención propone por lo tanto 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, composición en la que :

- 5 • 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;
- 10 • la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia de 51% a 65%, la matriz grasa que comprende opcionalmente un adyuvante, de preferencia se elige entre los agentes hidrófilos, los agentes tensioactivos 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 ;
- 15 • 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;
- 20 • 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 ;
- 25 • 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 :

- 30 E1) 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 un lubricante ;
- E2) 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 ;
- 35 E3) enfriamiento de la composición obtenida.

Según un modo preferido, el procedimiento permite la preparación de una composición en la que :

- el principio activo representa como mínimo 10% y como máximo 48%, de preferencia de 20 a menos de 40% en peso de la composición del gránulo recubierto, y
- la matriz grasa que comprende un adyuvante representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto.

Según otro modo preferido, el procedimiento permite la preparación de una composición en la que :

- el principio activo representa de 30% a 40% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, y
- la matriz grasa representa de 51% y hasta 65% en peso de la composición del gránulo recubierto.

De preferencia, el centro granulado de principio activo está sólo recubierto por una sola capa de recubrimiento.

De preferencia, el tamaño de los gránulos recubiertos obtenidos procedentes de la etapa E3) es inferior a 500µm, de preferencia inferior a 355µm, de preferencia va de 100 a 300µm.

De preferencia, la granulometría del producto final obtenido procedente de la etapa E3) se reparte según la escala siguiente:

- menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son superiores a 500µm;
- más del 80% en peso, de preferencia más del 90% en peso de los gránulos recubiertos están comprendidos entre 355 y 90µm y ;
- menos de 20% en peso, de preferencia menos de 5% en peso de los gránulos recubiertos son inferiores a 90µm.

De preferencia, la disolución acuosa utilizada en la etapa E1 comprende, como aglomerante, un polímero hidrófilo, de preferencia elegido entre el grupo de los derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles (polietilenglicoles), que representa alrededor de 15 a 45%, de preferencia 20 a 40% en peso de dicha disolución acuosa.

De preferencia, el aglomerante utilizado en la etapa E1 para la granulación es un agente termofusible elegido entre los Macrogol (PEG), ésteres de azúcares o también poloxámeros, y representa alrededor de 0,2 a 20%, de preferencia de 1 a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular en la etapa E1).

Según un modo de realización particular, la disolución acuosa utilizada en la etapa E1 se pulverizada sobre el principio activo mezclado a un agente diluyente (agente de carga). Los diluyentes utilizados en granulación para aumentar la carga que se va a granular se eligen de preferencia entre los polioles, las celulosas, los azúcares, las lactosas, los almidones, el caolín, los fosfatos de calcio, los carbonatos de calcio o de magnesio o sus derivados. Este agente diluyente representa alrededor de 0 a 39%, de preferencia 5 a 15% en peso de la composición del gránulo recubierto. Dicho agente diluyente opcionalmente puede jugar el papel de agente permeabilizante, facilitando así la disolución del principio activo.

- 10 De preferencia, la matriz grasa está constituida por ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas de C14 a C22, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o sus alcoholes grasos correspondientes.

De preferencia, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o mezclados y/o sus alcoholes grasos correspondientes.

- 15 Más preferentemente, la matriz grasa está constituida únicamente por ácido esteárico, ácido graso saturado de C18.

De preferencia, el adyuvante mezclado con la matriz grasa se elige del grupo de los tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como la sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes solubles con pH ácido (derivados metacrílicos) puros o mezclados. De preferencia, el adyuvante utilizado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), de preferencia la lecitina de soja.

- 20 De preferencia, dicha matriz grasa que recubre el centro granulada está constituida por ácido esteárico y el adyuvante mezclado con la matriz grasa es la lecitina de soja.

De preferencia, el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la materia grasa en la etapa E2 es inferior al 10% en peso, de preferencia inferior al 5% en peso, de preferencia va de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

- 30 De preferencia, el porcentaje en peso del aglomerante que constituye el recubrimiento del granulada obtenido en la etapa E1 representa de 1 a 5% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto por un polímero hidrófilo y de 0,2 a 18% para un agente termofusible.

- 35 De preferencia, el principio activo se elige entre el grupo constituido por los antibióticos tales como las cefalosporinas y los macrólidos, ventajosamente se elige entre : pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiramicina, rovamicina, levofloxacina

o el grupo constituido por corticoides tales como prednisolona, metilprednisolona, o también el grupo constituido por AINS tales como ácido tiaprofénico, cetoprofeno, lisinato de cetoprofeno, ibuprofeno, o el grupo constituido por analgésicos como paracetamol, o también el grupo constituido por zopiclona, riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósico, 5 hidrocloruro o base de drotaverina, hidrocloruro de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramiprilo, irbesartan, clopidogrel, leflunomida, nicorandil, acetil salicilato de lisina, ramiprilo, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato y omeprazol.

De preferencia, el procedimiento está seguido de una etapa E4 de formulación de 10 los gránulos recubiertos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, agentes de carga, agentes de viscosidad, agentes desintegrantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes, aromatizantes, agentes tamponantes y secuestrantes, agentes de flujo y lubricantes para la fabricación de una formulación para vía oral en forma de gránulos para sobres, granulados para suspensión 15 bebible, granulados para comprimidos clásicos o para comprimidos orodispersables.

Según otro objeto la invención se refiere a una composición de principio activo medicamentoso que comprende (a) un centro granulado constituido por granos de principio activo aglomerados en presencia de aglomerante y opcionalmente de diluyente o de lubricante y (b) una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por 20 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 25 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%, la matriz grasa 30 que comprende opcionalmente un adyuvante, de preferencia se elige entre los agentes hidrófilos, los agentes tensioactivos 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 35 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.

De preferencia, en la composición de principio activo medicamentoso según la invención, dicha matriz grasa está constituida por ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas de C14 a C22, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o sus alcoholes grasos correspondientes y el aglomerante se elige entre los polímeros hidrófilos. Más preferentemente, la matriz grasa está constituida únicamente por ácido esteárico, ácido graso saturado de C18.

De preferencia, dicha matriz grasa comprende un adyuvante elegido del grupo de los tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como la sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes solubles con pH ácido (derivados metacrílicos) puros o mezclados, de preferencia los fosfolípidos. De preferencia, el adyuvante utilizado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), de preferencia la lecitina de soja.

De preferencia, dicha matriz grasa que recubre el centro granulado está constituida por ácido esteárico y el adyuvante mezclado con la matriz grasa es la lecitina de soja.

De preferencia, el adyuvante es un agente tensioactivo que representa menos de 10% en peso, de preferencia menos de 5% en peso, de preferencia de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

De preferencia, el principio activo se elige de preferencia entre el grupo constituido por los antibióticos tales como las cefalosporinas y los macrólidos, ventajosamente se elige entre : pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiamicina, rovamicina, levofloxacina o el grupo constituido por corticoides tales como prednisolona, metilprednisolona, o también el grupo constituido por AINS tales como ácido tiaprofénico, cetoprofeno, lisinato de cetoprofeno, ibuprofeno, o el grupo constituido por analgésicos como paracetamol, o también el grupo constituido por zopiclona, riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósico, hidrocloruro o base de drotaverina, hidrocloruro de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramiprilo, irbesartan, clopidogrel, leflunomida, nicorandil, acetil salicilato de lisina,

ramiprilo, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato y omeprazol.

De preferencia, la cantidad de principio activo representa más de 10% en peso y va hasta 48% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

- 5 De preferencia, la cantidad de principio activo representa más de 10% en peso de la composición del gránulo recubierto y la matriz grasa comprende un adyuvante.

De preferencia, la cantidad de principio activo representa de 20% a menos de 40% en peso de la composición del gránulo recubierto.

- 10 De preferencia, la composición de principio activo según la invención se obtiene por el procedimiento tal como se describe anteriormente.

Según otro objeto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición de principio activo medicamentoso tal como se describe anteriormente o bien susceptible de prepararse según el procedimiento descrito anteriormente.

- 15 Según otro objeto, la invención se refiere a un sobre para suspensión bebible que comprende la composición de principio activo tal como se define anteriormente en presencia de un excipiente elegido entre diluyentes, agentes de viscosidad, agentes desintegrantes, agentes secuestrantes, tamponantes, conservadores, lubricantes, agentes humectantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes
20 salivantes o aromatizantes.

- Según otro objeto, la invención se refiere a comprimidos, que se van a masticar, tragar o chupar, o comprimidos orodispersables o dispersables en agua con gusto enmascarado que comprenden la composición de principio activo tal como se define anteriormente en presencia de un excipiente elegido entre diluyentes, aglomerantes,
25 lubricantes, agentes salivantes, agentes anestésicos, agentes humectantes, conservadores, agentes de flujo, agentes desintegrantes, colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

- Según otro objeto, la invención se refiere a un polvo para tragar de gusto enmascarado, que comprende la composición de principio activo tal como se define anteriormente en presencia de un excipiente elegido entre diluyentes, agentes
30 salivantes, agentes efervescentes, agentes de flujo, conservantes, colorantes, edulcorantes o aromatizantes.

- Según otro objeto la invención se refiere a la utilización de una composición de principio activo medicamentoso tal como se define anteriormente o preparada según el
35 procedimiento descrito anteriormente para la preparación de composiciones farmacéuticas que se presentan 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 y que presentan un gusto enmascarado.

EXPOSICIÓN DETALLADA DE MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

5 Procedimiento de preparación de la composición de principio activo medicamentoso

1) Etapa de granulación

En una primera etapa del procedimiento, una disolución acuosa de humectación que comprende un aglomerante de tipo polímero hidrófilo se pulveriza sobre el principio
10 activo en forma bruta o sobre una mezcla de principio activo/diluyente (agente de carga) o sobre una mezcla de principio activo/lubricante o una mezcla de principio activo/diluyente/lubricante.

De preferencia, la disolución acuosa contiene alrededor de 10 a 45% en peso, de preferencia 15 a 40% en peso, de aglomerante de tipo polímero hidrófilo en la disolución
15 acuosa.

Los parámetros empleados para esta etapa de granulación están adaptados a las propiedades del principio activo y del equipamiento utilizado.

La disolución acuosa de humectación utilizada puede reemplazarse, durante la utilización de principios activos sensibles a la humedad, por un agente aglomerante
20 termofusible (tipo Macrogol).

Esta etapa permite obtener un principio activo finamente granulado por homogeneización y recentrado de la repartición granulométrica del principio activo, con el objeto de mejorar la calidad de la segunda etapa de recubrimiento.

Según una variante también se puede proceder a un calibrado del principio activo
25 granulado obtenido en la etapa anterior para seleccionar los gránulos de diámetro inferior a 500µm.

2) Etapa de recubrimiento por procedimiento hotmelt

En una segunda etapa, el principio activo en forma granulada se pone de preferencia en fluidización en un lecho de aire fluidizado.

La matriz grasa se lleva a fusión, con agitación, en un fusor a una temperatura de
30 aproximadamente 10 a 20°C superior a su punto de fusión.

Los puntos de fusión de los cuerpos grasos utilizados se sitúan alrededor de 50 a 80°C, preferentemente de 55 a 65°C o incluso de preferencia alrededor de 60°C. Este intervalo de fusión se ha elegido preferentemente, de una parte para una cuestión de
35 estabilidad física de la composición así formulada y, por otra parte para tener al final una liberación de principio activo la más rápida posible.

Según un modo preferido, se adiciona un adyuvante (excipiente hidrófilo o tensioactivo) a la matriz grasa fusionada con, opcionalmente, un conservante. Este adyuvante permite favorecer la obtención de un perfil de liberación rápida de la composición.

- 5 La mezcla fusionada se pulveriza después sobre el principio activo para realizar un recubrimiento por el procedimiento denominado de « hot-melt coating ». Los parámetros aplicados durante el procedimiento de recubrimiento se resumen a continuación.

El procedimiento de recubrimiento puede realizarse en un aparato de lecho de aire fluidizado. Los conductos se alimentan, por una parte por la mezcla fusionada que circula
10 mediante una bomba en un circuito enteramente calorífugo y plano, por otra parte por el aire comprimido caliente alimentado mediante un calefactor de aire.

Los principales parámetros de operación aplicados que están adaptados al equipamiento utilizado y al tamaño del lote utilizado son los siguientes :

- Tª del cuerpo graso fusionado : de 70 a 95°C, según las propiedades y
15 características de la matriz grasa;
- T° aire comprimido de pulverización : de 80 a 120°C ;
- Presión del aire comprimido : de 0,5 a 1,5 bar ;
- T° de los circuitos de alimentación : entre 80 y 100°C ;
- Caudal líquido : de 5 a 30g/min ;
- 20 - caudal de aire : éste está normalmente adaptado según el tamaño del equipamiento. Para un aparato de capacidad útil de 3 kg, se utiliza generalmente un caudal de aire de 50 a 160m³/h, según la carga de relleno del equipamiento ;
- T° entrada de aire : de 25 a 50°C, según las propiedades de la matriz grasa
25 utilizada.

A la salida de estas etapas y después de enfriamiento, se obtiene una composición de principio activo medicamentoso que comprende un centro granulado constituido por granos de principio activo aglomerados en presencia de aglomerante y una capa de recubrimiento de dicho centro granulado constituida por matriz grasa.

- 30 De preferencia, el centro granulado de principio activo está sólo recubierto por una sola capa de recubrimiento.

Descripción de la composición de principio activo medicamentoso

1. El principio activo

- 35 La invención se refiere a cualquier tipo de principio activo en forma de partículas sólidas destinadas a ser recubiertas para enmascarar sus propiedades organolépticas o fisicoquímicas no satisfactorias.

El principio activo utilizado en la invención presenta particularmente propiedades organolépticas desagradables (gusto, olor, aspecto), un gusto y/o un olor inaceptable, o incluso puede presentar un efecto anestésico, picante o irritante o astringente durante su paso por la cavidad bucal. Además, el principio activo utilizado en la invención
5 también puede ser termosensible o también inestable a la humedad.

Se elige de preferencia entre el grupo constituido por antibióticos tales como cefalosporinas y macrólidos, ventajosamente se elige entre : pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiramicina, rovamycin, levofloxacina o el grupo constituido por corticoides tales como prednisolona, metilprednisolona, o también el grupo constituido
10 por AINS tales como ácido tiaprofénico, cetoprofeno, lisinato de cetoprofeno, ibuprofeno, o el grupo constituido por analgésicos como paracetamol, o también el grupo constituido por zopiclona, le riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósido, hidrocloreto o base de drotaverina, hidrocloreto de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramiprilo, irbesartan, clopidogrel.

15 Entre los principios activos sensibles a la humedad se pueden citar: leflunomida, nicorandil, acetilsalicilato de lisina, ramiprilo, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato, clopidogrel y omeprazol.

La amisulprida está excluida de la lista de los principios activos utilizados en la invención.

20 Según un modo preferido, el principio activo utilizado en la invención se elige entre el grupo constituido por hidrocloreto o base de drotaverina, clobazam, paracetamol, riluzol, cetoprofeno, lisinato de cetoprofeno, clopidogrel, irbesartan, zopiclona, zolpidem, pristinamicina.

2. Los agentes de granulación del principio activo

25 Los agentes de granulación utilizados en la primera etapa del procedimiento son aglomerantes elegidos de preferencia entre los agentes hidrófilos. Se utilizan a razón de 0,2 a 18% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

Estos agentes hidrófilos se eligen particularmente entre el grupo de los derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones, gelatina, macrogoles, ésteres de azúcares y poloxámeros.
30

Según un modo de realización, se utilizan especialmente los polímeros hidrófilos, de preferencia PEG o PVP en disolución acuosa a razón de aproximadamente 10 a 45% en peso en la disolución acuosa.

De preferencia, cuando el aglutinante es un polímero hidrófilo, el porcentaje en
35 peso del aglutinante es inferior al 10% en peso, de preferencia inferior al 5% en peso, de

preferencia va de 1 a 5% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

Según otro modo de realización se utilizan agentes hidrófilos elegidos entre los agentes termofusibles (punto de fusión $< 85^{\circ}\text{C}$) tales como los macrogoles (PEG), los ésteres de azúcares o también los poloxámeros, particularmente durante la utilización de principios activos sensibles a la humedad. Las concentraciones de agentes aglomerantes termofusibles utilizados son del orden de 0,2 a 20%, de preferencia de 1 a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular.

De preferencia, cuando el aglomerante es un agente termofusible, el porcentaje en peso del aglomerante es inferior al 18% en peso, de preferencia inferior al 13,5% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, y de preferencia de 0,2% a 13,5% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

Los diluyentes utilizados en granulación para aumentar la carga que se va a granular o también para facilitar la disolución del principio activo se eligen de preferencia entre polioles, celulosas, azúcares, lactosas, almidones, caolín, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio o de magnesio o sus derivados. Estos diluyentes están presente a un contenido comprendido entre 0 y 80% del peso del granulado, lo que representa 0 a 39% en peso del peso de la composición del gránulo recubierto.

Los lubricantes utilizados en granulación para mejorar la fluidización se eligen de preferencia entre las sílices y el talco. Estos lubricantes están presentes a un contenido comprendido entre 0 y 2% del peso del granulado, lo que representa 0 a 1,8% en peso del peso de la composición del gránulo recubierto.

3. Características del principio activo granulado

El granulado que comprende el principio activo y el aglomerante, obtenido procedente de la primera etapa de granulación presenta un tamaño de partículas inferior a $500\mu\text{m}$, de preferencia como media inferior a $200\mu\text{m}$.

4. La matriz grasa

Las matrices grasas se eligen en el grupo de los ácidos grasos saturados de cadena larga carbonados de C14 a C18, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o de sus alcoholes grasos correspondientes y/o de los ésteres de ácidos grasos y de alcoholes correspondientes. De preferencia, la matriz grasa está constituida por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o mezclados y/o sus alcoholes grasos correspondientes. Más preferentemente, la matriz grasa está constituida únicamente por ácido esteárico, ácido graso saturado de C18.

De preferencia la matriz grasa representa más de 50% en peso de la composición y hasta 85% en peso de la composición ; más preferentemente de 51% a 65% en peso de la composición del gránulo recubierto.

Según un modo de realización preferido se utiliza como matriz grasa el ácido esteárico a razón de más de 50% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia de 51% a 65% para mejorar el enmascarado del gusto de las moléculas muy desagradables.

5. Los adyuvantes de la matriz grasa

Los adyuvantes se eligen en el grupo de los tensioactivos como los fosfolípidos, polisorbato, laurilsulfato, excipientes hidrófilos tales como la sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, almidón, povidonas, macrogoles, agentes solubles a pH ácido como los derivados metacrílicos, de preferencia se utilizan los fosfolípidos. De preferencia, el adyuvante utilizado es un glicerolípido, en particular un fosfolípido. Más preferentemente, este fosfolípido es una lecitina (fosfatidilcolina), de preferencia la lecitina de soja.

De preferencia, el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la materia grasa en la etapa de recubrimiento es inferior al 10% en peso, de preferencia inferior al 5% en peso, de preferencia va de 0,5 a 3,5% o incluso de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

Según un modo de realización preferido se utiliza como adyuvante fosfolípidos, de forma más preferente lecitina de soja, a razón de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, para mejorar el perfil de disolución.

Características de la composición de principio activo medicamentoso:

Granulometría

Las granulometrías de los productos resultantes de este procedimiento son del orden de algunas centenas de micras (según los parámetros aplicados y el tipo de equipamiento utilizado).

La repartición granulométrica del producto obtenido se reparte según la clasificación siguiente:

- Menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son superiores a 500µm;
- Más del 80% en peso, de preferencia más del 90% en peso de los gránulos recubiertos están comprendidos entre 355 y 90µm y ;
- Menos de 20% en peso, de preferencia menos de 5% en peso de los gránulos recubiertos son inferiores a 90µm.

Cantidades y proporciones preferidas

La composición según la invención está constituida por 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 constituido por matriz grasa.

En esta composición las cantidades y proporciones preferidas de las diferentes combinaciones de ingredientes se representan a continuación:

- el principio activo representa como mínimo 30% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto; el principio activo representa como máximo 48%, de preferencia como máximo menos de 40%, de preferencia 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%, la matriz grasa que comprende opcionalmente un adyuvante, de preferencia se elige entre los agentes hidrófilos, los agentes tensioactivos o sus mezclas, y representando estos últimos menos de 10% en peso de la composición, de preferencia de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto ;
- el adyuvante, cuando está presente en la matriz grasa, representa menos de 10% en peso de la composición, de preferencia de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto,
- el aglomerante, de preferencia un polímero hidrófilo o un agente termofusible, representa menos de 18% (para un agente termofusible) o incluso menos de 10% (para un polímero) en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto ;
- el diluyente, si es necesario, como agente de carga representa un contenido de 0 a 39% en peso 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% en peso con relación al peso de la composición del gránulo recubierto.

Propiedades

La formulación del gránulo recubierto según la invención permite el enmascarado eficaz del gusto y de los olores de principios activos con propiedades organolépticas desagradables. En efecto, el recubrimiento del principio activo permite la creación de una

barrera alrededor de éste de forma que se enmascara su gusto, su olor y potencialmente su color.

En paralelo se obtienen productos que tienen una liberación in vitro relativamente rápida del principio activo (por ejemplo una liberación mínima de 70% en 60 min).

5 Además gracias al enmascarado eficaz del gusto, se pueden obtener productos fuertemente dosificados de principio activo, como por ejemplo que contienen más de 30% de principio activo, lo que permite disminuir notablemente las dosis de productos que se van a administrar a un paciente, en particular a los niños o a las personas mayores.

10 Según otra ventaja, este procedimiento permite combinar una fuerte dosificación del principio activo con principios activos termosensibles o sensibles a la humedad.

Además, se observa que el aspecto físico de los productos finales obtenidos permanece estable durante los ensayos de estabilidad al calor (30°C/65%HR).

15 Incluso aún, se observa que la composición del gránulo recubierto presenta una buena estabilidad frente a la humedad.

Según otra ventaja adicional, este procedimiento permite, por la calidad de su recubrimiento, inhibir el efecto anestésiante, irritante astringente y desagradable de la boca de algunas moléculas activas.

Evaluación del enmascarado del gusto :

20 Se puede evaluar el enmascarado del gusto realizado por este recubrimiento :

- De manera cualitativa, por medio de los ensayos de degustación realizados por voluntarios ;
- De manera cuantitativa, con ayuda de métodos analíticos tales como el « ensayo del vidrio de agua » en el que se efectúa la dosificación de la

25 cantidad de principio activo liberada a un tiempo dado y se comparan con relación a un umbral de amargor determinado.

El método de ensayo del vidrio de agua, que permite sustituir al ensayo de degustación, se describe a continuación para el ejemplo de la pristinamicina :

Medio	agua desmineralizada + 0,2% SDS
Volumen	50ml
Concentración de principio activo	10000mg/l
Agitación	50 tr/min
Temperatura	Ambiente

Extracciones	a 5, 10 y 15 minutos
Filtración	doble filtración sobre Millipore 0,45µm + 0,22µm
Detección	intervalo 240-270 nm
Cuba	0,1 cm
Medida	sin dilución

Cálculo de la concentración en el vidrio de agua:

La concentración de pristinamicina disuelta a tiempo « t » (C_{granulado}) se calcula mediante la medida de la absorbancia a 252 nm en el vidrio de agua A_{granulado} y del testigo de pristinamicina (A_{testigo pyo}) a la concentración C_{testigo} :

$$C_{\text{granulado}} \text{ (mg/L)} = (A_{\text{granulado}} \times C_{\text{testigo}}) / A_{\text{testigo pyo}}$$

El umbral de amargor de la pristinamicina se fija a **400 mg/L** liberado en 15 minutos.

Disolución/liberación in vitro:

10 Los perfiles de disolución de la composición obtenida a la salida del procedimiento se efectúan según el método de la Farmacopea europea 2.9.3.

Estabilidad física

Se examina el aspecto del producto después de 3 meses a 30°C y 65%HR.

15 Cuando el producto no está aglomerado el resultado se anota satisfactorio (++) o cuando el producto está aglomerado el resultado se anota no satisfactorio (- -).

Estabilidad a la humedad

Se examina el aspecto del gránulo recubierto de acuerdo con el procedimiento según la invención cuando éste se coloca en las condiciones de degradación aceleradas, es decir, en un recinto controlado a 40°C y 75% de humedad relativa (HR).

20 La estabilidad del principio activo se mide por la evaluación de las impurezas de degradaciones producidas a partir de dicho principio activo.

Se compara el comportamiento a la humedad del producto a la salida del procedimiento de la invención a diferentes contenidos de recubrimiento.

Ensayo del efecto anestésiante :

25 Un ensayo gustativo es realizado por voluntarios. Los comprimidos que se van a ensayar se parten en dos, después se colocan en la boca. El efecto anestésico en la cavidad bucal se aprecia después de varios minutos después de la administración del semi-comprimido.

30 Cuando el efecto anestésico no se siente más el resultado se anota satisfactorio (++) o cuando el efecto anestésico persiste el resultado se anota no satisfactorio (- -).

Las moléculas que presentan un efecto anestésico y que se ejemplifican en las composiciones ensayadas son drotaverina y riluzol.

Formulación de la fase externa

El granulado recubierto de matriz grasa obtenido según el procedimiento de la invención podrá integrarse a continuación en una formulación externa para la fabricación de una forma oral tal como los granulados para sobres, granulados para suspensión, comprimidos para masticar, comprimidos para chupar, comprimidos para tragar o también comprimidos o granulados orodispersables.

En el caso de la formulación de sobres, la formulación de la fase externa puede enriquecerse con agentes tensioactivos o agentes humectantes para mejorar la puesta en suspensión de los granulados obtenidos en medio acuoso.

Con objeto de mejorar el aspecto final del producto se pueden adicionar igualmente otros excipientes, tales como los agentes de carga o diluyentes, colorantes, edulcorantes, agentes de viscosidad o gelificantes, adsorbentes, amortiguadores o aromatizantes.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención, sin, sin embargo, limitar su alcance.

A. Preparación de los principios activos medicamentosos granulados y recubiertos de una matriz grasa

Se han utilizado en los ensayos diversos principios activos caracterizados por su fuerte olor desagradable y/o su amargor muy pronunciado o que tienen incluso un efecto anestésico, picante, irritante o astringente.

1. Descripción del procedimiento « hot melt » para obtener las composiciones según la invención

Se ponen en fluidización en un lecho de aire fluidizado tres kilogramos de pristinamicina en forma bruta.

Después de algunos minutos de fluidización a un caudal medio de 90m³/h, la pulverización se fija a un caudal medio de 30g/min.

La disolución de granulación está compuesta de 1,4 kg de agua en la que están dispersos 600g de PEG 6000 en polvo fino, es decir, una concentración de 30% de agente aglomerante.

La temperatura de entrada se fija a 75°C para una temperatura del producto y de salida iguales a 40°C. La pulverización dura aproximadamente 1 hora. El grano obtenido está finamente granulado y presenta un tamaño de partículas mayoritariamente inferior a 200µm.

La granulación, en el caso de principios activos sensibles a la humedad, se puede realizar directamente con PEG 6000 solo en fusión.

La matriz grasa constituida por ácido esteárico se lleva a fusión a 80°C. Después de homogeneización del cuerpo graso, el adyuvante fosfolípido con el contenido de 2 a 5% según las fórmulas se adiciona a la matriz grasa fundida hasta homogeneización total de la masa

La agitación se mantiene durante toda la duración de la pulverización.

Algunas centenas de gramos de granulado se fluidizan en el lecho de aire fluidizado con un caudal de aire de 70 a 90m³/h (este último se adapta en función de la progresión de la etapa, es decir, en función de la carga y de la densidad, adquiridos al mismo tiempo que el grano).

La temperatura de aire de entrada durante el recubrimiento se fija entre 30° y 40°C. La mezcla fundida se pulveriza a continuación a un caudal de 15g/min en valor medio.

Este caudal una vez fijado permanece constante durante toda la duración de la pulverización. Las presiones de pulverización utilizadas también se mantienen constantes y están comprendidas entre 0,5 y 0,9 bar. El aire utilizado se calienta a una temperatura concreta de 90°C.

Según la fórmula, la duración de la pulverización varía. Cuando la pulverización ha terminado, la temperatura del aire de entrada se corta y el granulado se enfría de esta manera antes de ser descargado.

2. Influencia de la matriz grasa y del adyuvante en una composición de principio activo según la invención sobre la granulometría, el enmascarado del amargor, la disolución, la estabilidad física y el efecto anestésico del ingrediente activo

Las tablas I y II representan el conjunto de las formulaciones ensayadas de C1 a C20.

TABLA I												
Ingredientes	% en peso	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11
principio activo	pristinamicina	32,5	34,6	32,8	29	25,1	25,2	24,7	25	18,3	20,8	23,4
lubricante	aerosil 200	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3				
Aglutinante	PEG 600	6,6	7	6,6	5,9	5,1	5,1	5	5	3,7	4,2	4,7
Matriz grasa	Ácido esteárico		60		64,8	64,5	64,4	65	65	75	73	70
	alcohol estearílico			60,3								
	ácido palmítico	60,6										
Adjuvante	fosfolípido					5			2	3	2	2
	polisorbato							5				
	PEG 6000						5					
Resultados												
Perfil granulométrico		++	++	++	++	++	--	++	++	++	++	++
Enmascarado de amargor		++	++	++	++	++	++	--	++	++	++	++
Perfil disolución T0		--	++	++	--	++	--	--	++	++	++	++
Estabilidad física T3 mes 40°C/75%HR		++	++	++	/	/	/	/	++	/	/	/
Perfil de disolución T3 mes 30°C/65%HR		--	++	--	/	/	/	/	/	/	/	/

Tabla II										
Ingredientes	% en peso	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20
principio activo	drotaverina	30	29,5	28						
	clobazam				18	14	16			
	Riluzol							43		
	clopidogrel									32,3
	cetoprofeno								35	
diluyente	Manitol				25	19,5	22,3			
lubricante	Sílice coloidal							0,9		
Aglutinante	PVP	4	4,5	4	2	1,5	1,7	5,1	1,85	
	PEG									5,7
Matriz grasa	Ácido esteárico	65	65	65	55	65	59	51	60	60
Adjuvante	fosfolípido		1	3			1		2	2
Resultados										
Perfil granulométrico		++	++	++	++	++	++	++	++	
Enmascarado del gusto		++	++	++	++	++	+	++	++	
Inhibición del efecto anestésico		++	++	++	N	N	N	++	N	N
Perfil disolución T0		--	-	++	/	++	/	++	++	
++ : Resultado satisfactorio -- : Resultado insatisfactorio / : Ausencia de resultado N : No procede										

Conclusiones

1) Presencia del adjuvante :

Se puede señalar que la adición de un adjuvante a la formulación en la matriz grasa, tipo fosfolípido adicionado a un contenido de algunos porcentajes, 2 a 5%, permite 5 acelerar la disolución.

2) Elección del cuerpo graso :

Se puede señalar que según el tipo de cuerpo graso, para una misma calidad de enmascarado, los perfiles de disolución y la estabilidad física al calor no son equivalentes (véanse los ejemplos C1, C2, C3). El mejor compromiso se obtiene con el 10 ácido esteárico, ácido graso saturado de C18.

3) Elección del adjuvante :

La comparación de varios tipos de adjuvantes ha mostrado que el fosfolípido permite obtener el mejor compromiso enmascarado de amargor/disolución (véanse los 15 ejemplos C5 a C11). El fosfolípido preferido es la lecitina de soja.

4) Elección del contenido de adyuvante :

Cuando se utiliza un contenido de fosfolípido de más de 10% en la fórmula de recubrimiento, se observa una dificultad técnica y la realización del procedimiento no es posible.

5 Cuando se utiliza un contenido de fosfolípido de menos de 5% en la fórmula de recubrimiento, se observa que la realización del procedimiento es posible pero se puede producir un fenómeno de aglomeración de la composición durante el almacenamiento.

Se señalan pocas diferencia entre los porcentajes de 1, 2 y 3% (véanse los ejemplos C13, C14, C17 y C19).

10 **3. Efecto de una composición de principio activo según la invención sobre la estabilidad de dicho principio activo frente a la humedad**

El nicorandil (nitrato de N-(2-hidroxietil)nicotinamida) se ha elegido como ejemplo de molécula activa particularmente sensible a la humedad.

15 Este último se ha utilizado según el procedimiento de la invención con, en la etapa E1) una granulación con ayuda de un agente termofusible : polietilenglicol 6000 o PEG6000. A continuación, este granulado obtenido se recubre la etapa E2) del procedimiento según la invención con diferentes contenidos de recubrimiento de ácido esteárico : 30% (ejemplo comparativo), después 54% y 80% (según la invención). La etapa E3) se realiza para todos los lotes.

20 Los granulados recubiertos así obtenidos se colocan a continuación en condiciones estresantes de temperatura y de humedad a 40°C/75%HR en un recinto climático en condiciones abiertas (pastillero abierto).

Al cabo de 3 días, se realizan análisis de determinación de impurezas del nicorandil mediante HPLC.

25 Las fórmulas de las composiciones ensayadas, correspondientes a los diferentes contenidos de recubrimiento, son los siguientes (los porcentajes se expresan en peso con relación a la composición del gránulo recubierto) :

	Componentes	Composición centesimal (%)
COMPOSICIÓN A	Nicorandil	59,50
	PEG6000	10,50
	Ácido esteárico	30,00
COMPOSICIÓN B	Nicorandil	38,93
	PEG6000	6,87
	Ácido esteárico	54,20

COMPOSICIÓN C	Nicorandil	17,00
	PEG6000	3,00
	Ácido esteárico	80,00

Los resultados de los análisis de determinación de las impurezas de degradación del nicorandil están presentes en la tabla a continuación :

	COMPOSICIÓN A	COMPOSICIÓN B	COMPOSICIÓN C
Suma de impurezas (%)	14,61	12,63	9,14
SG100* (%)	10,34	8,97	7,47
Polímero de etil nicotinamida * (%)	2,82	2,39	0,56

5 * : Impurezas mayoritarias conocidas del nicorandil

Estos resultados demuestran que el recubrimiento con ácido esteárico mejora significativamente la estabilidad del nicorandil colocado en condiciones de humedad relativa muy elevada. El porcentaje de impurezas mayoritarias disminuye de manera significativa en las composiciones B (54% de ácido esteárico) y C (80% de ácido esteárico) comparativamente a la composición A (30% de ácido esteárico).

Estos resultados muestran el efecto protector frente a la humedad de un recubrimiento de ácido esteárico superior a 50% en la composición del gránulo recubierto.

15 **4. Efecto de una composición de principio activo según la invención sobre la inhibición del efecto anestésiante de dicho principio activo**

La drotaverina se ha elegido como ejemplo de molécula activa que presenta un efecto anestésico persistente.

Esta última se ha realizado según le procedimiento de la invención con, en la etapa E1), una granulación en fase acuosa a base de povidona (PVP-K30)

20 El centre granulado así obtenido se recubre después en la etapa E2) con ácido esteárico a diferentes contenidos de recubrimiento. La etapa E3) se realiza finalmente.

La composición del gránulo recubierto comprende alrededor de 43% de drotaverina, de 1 a 10% de povidona y diferentes contenidos de ácido esteárico correspondientes.

25 La introducción de una fase externa a la composición del gránulo recubierto así obtenida permite la compresión.

Los comprimidos son degustados por voluntarios.

El estudio ha permitido poner en evidencia que un contenido de recubrimiento inferior o igual a 50% no era suficiente para enmascarar convenientemente el efecto anestésico de la drotaverina. Por el contrario, el contenido de recubrimiento es superior al 50% y de preferencia del orden del 65% en peso de la composición del gránulo recubierto, el efecto anestésico de la drotaverina disminuye fuertemente, véase inexistente.

5. Composiciones farmacéuticas según la invención

Los porcentajes indicados a continuación se expresan en peso total de la composición :

a) Preparación de los granulados o de un polvo para tragar en sobres :

La formulación de la fase externa es la siguiente :

- Diluyentes: de 5 a 90%
- Lubricantes : de 0,5 a 2%
- Agentes de viscosidad : de 1 a 10%
- Agentes efervescentes : de 1 a 7%
- Edulcorantes : de 0,5 a 5%
- Aromas : de 1 a 5%
- Colorantes : de 0,1 a 3%
- Agentes tampones : de 0,1 a 3%
- Agentes secuestrantes: de 0,1 a 10%

La fase externa se añade a los granulados recubiertos fabricados según la invención a razón de 40 a 70 %

El conjunto de los excipientes de la fase externa, con excepción de los lubricantes, se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se efectúa una fase de lubricación antes de la colocación en sobres.

b) Preparación de los comprimidos para masticar, para tragar o para chupar :

La formulación de la fase externa es la siguiente :

- Diluyentes: de 5 a 90%
- Lubricantes : de 0,5 a 5%
- Edulcorantes : de 0,5 a 5%
- Aromas : de 1 a 5%
- Colorantes : de 0,1 a 3%

La fase externa se añade a los granulados recubiertos fabricados según la invención a razón de 40 a 70 %

El conjunto de los excipientes de la fase externa, con excepción de los lubricantes, se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se efectúa una fase de lubricación y el conjunto después se comprime.

c) Preparación de los comprimidos orodispersables o dispersables :

5 La formulación de la fase externa es la siguiente :

- Diluyentes: de 5 a 90%
- Desintegrantes : de 0 a 30%
- Agentes salivantes : de 1 a 5%
- Lubricantes o agentes de flujo: de 0,5 a 5%

- 10
- Edulcorantes : de 0,5 a 5%
 - Aromas : de 1 a 5%
 - Colorantes : de 0,1 a 3%

La fase externa se añade a los granulados recubiertos fabricados según la invención a razón de 40 a 70 %

- 15 El conjunto de los excipientes de la fase externa, con excepción de los lubricantes, se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se efectúa una fase de lubricación y el conjunto después se comprime.

d) Comprimidos orodispersables de cetoprofeno (25mg) :

Gránulo recubierto según la invención:

- 20
- Cetoprofeno : 7.81%
 - Agente aglomerante : 0.41%
 - Ácido esteárico : 8.60%

Fase externa:

- 25
- Agente desintegrante : 7%
 - Agentes diluyentes: 73.58%
 - Lubricantes o agentes de flujo: 1 %
 - Aromas y edulcorantes : 1,6 %

- 30 El conjunto de los excipientes de la fase externa, con excepción de los lubricantes, se mezcla con los granulados recubiertos. A continuación se efectúa una fase de lubricación y el conjunto después se comprime.

REIVINDICACIONES

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 :
- 5 • 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;
 - 10 • la matriz grasa representa más de 50% y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto, de preferencia de 51% a 65%, la matriz grasa que comprende opcionalmente un adyuvante, de preferencia se elige entre los agentes hidrófilos, los agentes tensioactivos 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 ;
 - 15 • 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;
 - 20 • 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 ;
 - 25 • 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 ;
 - 30 el procedimiento comprende las etapas de :
 - E1) 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 un lubricante ;

E2) 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 ;

E3) enfriamiento de la composición obtenida.

- 5 2. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 1 en la que :
 - el principio activo representa como mínimo 10% y como máximo 48%, de preferencia de 20% a menos de 40% en peso de la composición del gránulo recubierto, y
- 10 • la matriz grasa que comprende un adyuvante representa más de 50% en peso y hasta 85% en peso de la composición del gránulo recubierto.
- 15 3. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 2 en la que :
 - el principio activo representa de 30% a 40% con relación al peso de la composición del gránulo recubierto, y
 - la matriz grasa representa de 51% y hasta 65% en peso de la composición del gránulo recubierto.
- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el tamaño de los gránulos recubiertos obtenidos procedentes de la etapa E3) es inferior a 500µm, de preferencia inferior a 355µm, de preferencia va de 100 a 300µm.
- 25 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la granulometría del producto final obtenido procedente de la etapa E3) se reparte según la clasificación siguiente:
 - Menos de 15% en peso de los gránulos recubiertos son superiores a 500µm;
 - Más del 80% en peso, de preferencia más del 90% en peso de los gránulos recubiertos están comprendidos entre 355 y 90µm y ;
- 30 • Menos de 20% en peso, de preferencia menos de 5% en peso de los gránulos recubiertos son inferiores a 90µm.
- 35 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5 en el que la disolución acuosa utilizada en la etapa E1 comprende, como aglomerante, un polímero hidrófilo, de preferencia elegido entre el grupo de los derivados celulósicos (hidroxipropilcelulosa), povidona (polivinilpirrolidona), sacarosa, gomas, almidones,

gelatina, macrogoles (politetilenglicoles), que representa alrededor de 15 a 45%, de preferencia 20 a 40% en peso de dicha disolución acuosa.

- 5 **7.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el aglomerante utilizado en la etapa E1 para la granulación es un agente termofusible elegido entre Macrogol (PEG), ésteres de azúcares o también poloxámeros, y representa alrededor de 0,2 a 20%, de preferencia de 1 a 15% en peso con relación a la cantidad de principio activo que se va a granular en la etapa E1).
- 10 **8.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la matriz grasa está constituida por ácidos grasos saturados de cadenas largas carbonadas de C14 a C22, de preferencia de C16 a C18, puros o mezclados, y/o sus alcoholes grasos correspondientes.
- 15 **9.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8 en el que la matriz grasa está constituida por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, puros o mezclados y/o sus alcoholes grasos correspondientes.
- 20 **10.** Procedimiento según la reivindicación 9 en el que la matriz grasa está constituida por ácido esteárico.
- 25 **11.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10 en el que la matriz grasa comprende un adyuvante elegido del grupo de los tensioactivos (fosfolípido, polisorbato, laurilsulfato), excipientes hidrófilos tales como la sacarosa, polioles, celulosa, lactosa, sílice, fosfato dicálcico, carbonatos, almidón, macrogoles, agentes solubles con pH ácido (derivados metacrílicos) puros o mezclados.
- 30 **12.** Procedimiento según la reivindicación 11 en el que el adyuvante mezclado con la matriz grasa es lecitina de soja.
- 35 **13.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8 en el que dicha matriz grasa que recubre el centro granulado está constituida por ácido esteárico y en el que dicha matriz grasa comprende como adyuvante la lecitina de soja.
- 14.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13 en el que el porcentaje en peso del adyuvante añadido a la materia grasa en la etapa E2 es

inferior al 10% en peso, de preferencia inferior al 5% en peso, de preferencia va de 1 a 3% en peso con relación al peso de la composición final.

- 5 **15.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 14 en el que el porcentaje en peso del aglomerante que constituye el recubrimiento del granulado obtenido en la etapa E1 representa de 1 a 5% en peso con relación al peso de la composición final para un polímero hidrófilo y de 0,2 a 18% para un agente termofusible.
- 10 **16.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15 en el que el principio activo se elige entre el grupo constituido por antibióticos tales como cefalosporinas y macrólidos, ventajosamente se elige entre : pristinamicina, cefpodoxima, roxitromicina, espiramicina, rovamicina, levofloxacina o el grupo constituido por corticoides tales como prednisolona, metilprednisolona, o también el grupo
- 15 constituido por AINS tales como ácido tiaprofénico, cetoprofeno, lisinato de cetoprofeno, ibuprofeno, o el grupo constituido por analgésicos como paracetamol, o también el grupo constituido por zopiclona, riluzol, zolpidem, clobazam, tiocolchicósico, hidrocloreuro o base de drotaverina, hidrocloreuro de amodiaquina, diltiazem, levocetirizina, mizolastina, dronedarona, celivarona, dramamina, ramiprilo,
- 20 irbesartan, clopidogrel, leflunomida, nicorandil, acetil salicilato de lisina, ramiprilo, citrato de magnesio, levotiroxina, valproato de sodio, rifampicina, artesunato y omeprazol.
- 25 **17.** Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 16 seguido de una etapa E4 de formulación de los gránulos recubiertos obtenidos en la etapa E3 con excipientes tales como diluyentes, agentes de carga, agentes de viscosidad, agentes desintegrantes, agentes efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes salivantes, aromatizantes, agentes tamponantes y secuestrantes, agentes de flujo y
- 30 lubricantes para la fabricación de una formulación para vía oral en forma de gránulos para sobres, granulados para suspensión bebible, granulados para comprimidos clásicos o para comprimidos orodispersables.
- 18.** Composición de principio activo medicamentoso susceptible de obtenerse según le procedimiento descrito en una de las reivindicaciones 1 a 17.

- 19.** Composición farmacéutica que comprende la composición de principio activo medicamentoso tal como se define en la reivindicación 18 o preparada según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.
- 5 **20.** Composición según la reivindicación 19, caracterizada por que se presenta en forma de sobres para suspensión bebible ; de comprimidos, para masticar, para tragar, o para chupar ; o comprimidos orodispersables o dispersables en agua ; o de polvo para tragar.
- 10 **21.** Utilización de una composición de principio activo medicamentoso tal como se define en la reivindicación 18 o preparada según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de una composición farmacéutica que se presenta en forma de sobres para suspensión bebible, polvos para tragar, comprimidos para masticar, comprimidos para tragar, comprimidos para
- 15 chupar, comprimidos orodispersables o comprimidos dispersables en agua, y que presenta un gusto enmascarado.

Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento de recubrimiento en caliente denominado « Hot melt coating » de principios activos farmacéuticos caracterizados por propiedades organolépticos o fisicoquímicas que son deseables enmascarar. La invención se refiere también a los principios activos medicamentosos con propiedades organolépticas o fisicoquímicas enmascaradas así obtenidas y a las composiciones que los comprenden.

5

10

15

20

25

30

35

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:
CARION-TARAVELLA, Brigitte
c/o sanofi-aventis
Patent Department
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date of mailing (day/month/year) 14 March 2012 (14.03.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FR2009-066	
International application No. PCT/IB2011/051736	International filing date (day/month/year) 20 April 2011 (20.04.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:										
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative										
Name and Address SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR								
	Telephone No. +33 1 55 71 40 91									
	Facsimile No. +33 1 53 77 87 51									
	E-mail address									
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:										
☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence										
Name and Address SANOFI 54, rue La Boétie F-75008 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR								
	Telephone No. +33 1 55 71 40 91									
	Facsimile No. +33 1 53 77 87 51									
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized									
3. Further observations, if necessary:										
4. A copy of this notification has been sent to:										
<table><tr><td>☐ the receiving Office</td><td>☐ the International Preliminary Examining Authority</td></tr><tr><td>☐ the International Searching Authority</td><td>☒ the designated Offices concerned</td></tr><tr><td>☐ the Authority(ies) specified for supplementary search</td><td>☐ the elected Offices concerned</td></tr><tr><td></td><td>☐ other:</td></tr></table>			☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		☐ other:
☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority									
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned									
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned									
	☐ other:									

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Seymany Malathib
Facsimile No. +41 22 910 06 10	e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8473

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

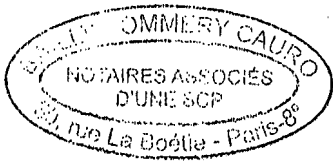
do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration



Firma

Je soussigné Mo **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme **Josiane MERLIER**.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^r BAILLY

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... 12 AVR. 2012

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 24506

9. Sceau :

Martin

Jean MARTIN

Avocat Général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

5. - En Paris
- 6.- El 12 de Abril 2012

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris
8. - Bajo el número **24506**
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa
10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of April 21, 2010 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **Sanofi-aventis** (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. FR2009/066, and entitled

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES DESTINEES A L'ADMINISTRATION ORALE COMPRENANT UN OU PLUSIEURS PRINCIPES ACTIFS ET LES COMPOSITIONS LES COMPRENANT.

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

FR Priority Application Filing Date: April 21, 2010
FR Priority Application No.: 1053034

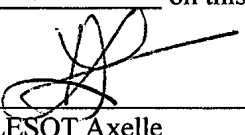
and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

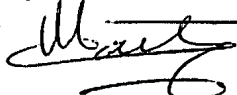
I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at COMPIEGNE, FRANCE on this 8 day of MARCH, 2011.
(City, State and Nation)

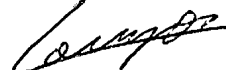
Signature: 
Inventor's Name: LESOT Axelle
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:

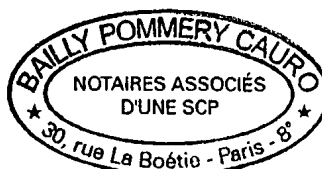
Signature: 

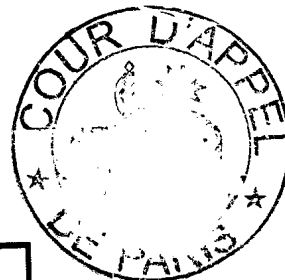
Name: MARTINEZ Annick

2. Witnessed by:

Signature: 

Name: LAUBROS Nicolas





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par... **Me BAILLY**.....

3. agissant en qualité de... **Notaire**.....

4. est revêtu du sceau/timbre de... **Son étude**.....

Attesté

5. à Paris

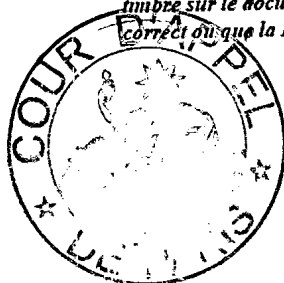
6. le... **10 MAI 2012**.....

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris
[Signature]

8. sous n° **30819**..... **Jean MARTIN**

9. Sceau : **Avoiat Signat**

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



Signed at Compiègne, France on this 24 day of March, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: LEYDET Damia
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

1. Witnessed by:
Signature:

CAMPANA C [Signature]
Name:

2. Witnessed by:
Signature:

DELIBAULT G [Signature]
Name:

Signed at Compiègne, France on this 10 day of March, 2011.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: MOUSSEL Arnaud
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

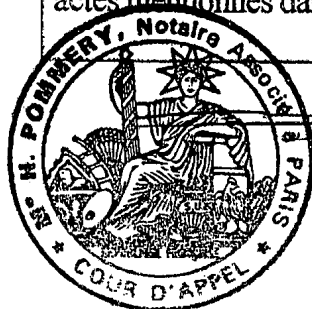
1. Witnessed by:
Signature:

BARLAUD SERGE [Signature]
Name:

2. Witnessed by:
Signature:

BRUNO SERE [Signature]
Name:

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M. Arnaud MOUSSEL
et Mme Axelle LÉOT, Damia LEYDET,
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



El Señor Antoine Bailly certifica que el presente documento es fiel copia del original que tuvo a la vista. Firma ilegible.

Sello seco: Antoine Bailly – Notario Asociado en Paris – República Francesa.

CESIÓN Y ACUERDO

Efectivo a partir del 21 de abril de 2010, por remuneración recibida y con la intención de que este acuerdo sea legalmente vinculante, yo/nosotros, el o los suscrito(s) inventor(es) conjunto(s) (Cedente(s)), vendemos, cedemos y transferimos a **Sanofi-Aventis** (Cesionario), domiciliado en 174 avenue de France, 75013 PARÍS, FRANCIA y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses relacionados en y sobre mi/nuestro invento y cualquier mejora al mismo para todos los países del mundo, en relación y sobre la solicitud de Cartas Patente, con el asignado expediente de abogado No. FR2009/066, y titulada

PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE CONTIENEN UNO O VARIOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN.

y para todas las solicitudes patente que reivindiquen prioridad o se deriven de dichas solicitudes de prioridad:

Fecha de presentación de solicitud de prioridad FR: 21 de abril de 2010

Solicitud de prioridad FR No.: 1053034

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos y cualquiera de los beneficios de acuerdo a la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad basado en las solicitudes anteriores y bajo todas las Cartas Patente que sean concedidas como resultado de las mismas, y todos los derechos, títulos e intereses en y sobre cada solicitud de patente presentada o por presentar sobre dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, prórrogas, y cualquier solicitud de sustitución de dicha solicitud de prioridad, y todas y cualquiera de las patentes que sean emitidas a partir de las mismas, así como todas las reemisiones, patentes transitorias o extensiones y derechos de exclusividad gubernamental sobre las mismas.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes conceder y expedir todas y cualquiera de las patentes de dicha invención a dicho cesionario o su sucesor, cesionario y representantes legales, o a aquellas personas que dicho cedente pueda designar.

Yo/nosotros acordamos, a solicitud, y sin cargo a dicho cesionario pero a sus expensas, firmar todos los documentos, prestar todos los juramentos correspondientes, y realizar todos los actos necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de dicha invención en todos o cualquiera de los países y conferir plena titularidad sobre las mismas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o personas designadas.

Yo/nosotros acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad aquí transferidas están libre de todo gravamen, y que yo/nosotros estoy en todo mi derecho a transferir los mismos de la manera aquí expresada.

Firmado en COMPIEGNE, FRANCIA el 8° día de marzo de 2011.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (Firma ilegible)

Nombre del inventor: LESOT Axelle

Dirección residencial: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARÍS, FRANCIA

1) Presenciado por:

Firma:

(Firma ilegible)

Nombre: MARTINEZ (texto ilegible)

2) Presenciado por:

Firma:

(Firma ilegible)

Nombre: LAUGROS Nicolas

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de la Boétie – Paris – 8°.

Firmado en COMPIEGNE, FRANCIA el 24 de marzo de 2011.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (Firma ilegible)

Nombre del inventor: LEYDET Damia

Dirección residencial: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARÍS, FRANCIA

1) Presenciado por:

Firma:

(Firma ilegible)

Nombre: CAMPANA C.

2) Presenciado por:

Firma:

(Firma ilegible)

Nombre: DELASALLE G.

Firmado en COMPIEGNE, FRANCIA el 10 de marzo de 2011.

(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: (Firma ilegible)

Nombre del inventor: MOUSSEL Arnaud

Dirección residencial: c/o sanofi-aventis

Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARÍS, FRANCIA

1) Presenciado por:

Firma:

(Firma ilegible)

Nombre: BARLAUD SERGE

2) Presenciado por:

Firma:

(Firma ilegible)

Nombre: (Texto ilegible)

El suscrito Señor Hervé POMMERY, Notario en Paris, certifica la firma material del Señor Arnaud MOUSSEL, las Señoras Axelle LESOT y Damia LEYDET puestas en el presente documento. La presente certificación no presenta ninguna verificación en cuanto a la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento. Firma ilegible del Notario.

Sello: H. POMMERY – Notario Asociado en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de la Boétie – Paris – 8°.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Bailly

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Despacho

Certificado

5. - En Paris

6.- El 10 de Mayo de 2012

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris

8. - Bajo el número **30819**

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa

10. - Firma ilegible de Jean Martin, funcionario del Ministerio Público.

45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 108302	
				Bogotá D.C., Octubre 16 de 2012 - 17:14:32	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446280262	16/10/2012	31.735.600.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-185243- -00000-0000 Fecha: 2012-10-19 11:40:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 47					
COLO: 00751 -841-060-J					
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 Octubre 16 de 2012 - 17:14:43					

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 106748

Bogotá D.C., Octubre 10 de 2012 - 17:00:09

RECIDIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446245892	10/10/2012	38.110.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	86 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE MODELO DE UTILIDAD	330.000.00	330.000.00
				\$330.000.00

SON: **TRESCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-185243- -00000-0000

Fecha: 2012-10-19 11:40:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

COLO: 00751-841-060-S

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

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

Octubre 10 de 2012 - 17:22:52

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	A61K 009/000
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	SANOFI
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha
	1053034	2010/04/21
		(33) País
		FR
	(72) Inventor(es)	AXELLE LESOT Y OTROS
	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	2011/10/27
Fecha de presentación de la solicitud:	N° publicación:	WO 2011/132167 A1
No. de solicitud PCT/IB2011/051736		
(54) Título: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DESTINADAS A LA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL QUE COMPRENDEN UNO O VARIOS PRINCIPIOS ACTIVOS Y LAS COMPOSICIONES QUE LAS COMPRENDEN		

Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento de recubrimiento en caliente denominado « Hot melt coating » de principios activos farmacéuticos caracterizados por propiedades organolépticas o fisicoquímicas que son deseables enmascarar. La invención se refiere también a los principios activos medicamentosos con propiedades organolépticas o fisicoquímicas enmascaradas así obtenidas y a las composiciones que los comprenden.



No. 12-185243- -00000-0000

Fecha: 2012-10-19 11:40:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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