



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE

Nombre: PANACEA BIOTEC LTD.

Dirección: B-1 Extn., A-27, Mohan Co-operative  
Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi 110  
044, INDIA

Nacionalidad o Domicilio: INDIA

Lugar de Constitución: INDIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 80 410.337 TP 57492

4

Número de expediente:

08 007930

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

Estamos presentando nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio, donde se han realizado algunas modificaciones, las cuales precisan el objetivo de la solicitud y no afectan en ningún sentido el alcance de la invención.

6

Comprobante de pago No. 07-98.912 y 08-540

Fecha 07 marzo de 2008

7

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Nueva Descripción y Reivindicaciones.

8

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

As.100106151

72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 98,912  
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007930- -00002-0000

Fecha: 2008-03-10 16:49:27 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 40

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|-----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 64227002 | 04/12/2007 | 18,404,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES   | 99,000.00      |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 99,000.00   |

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 540  
FECHA : ENERO 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-007930- -00002-0000

Fecha: 2008-03-10 16:49:27 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Fra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 40

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

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

## \*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO                        |
|-------|-------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| 1     | 50005-01-09 | OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#0 ANTR |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 4,000.00                           |

SON: CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y**  
**PROCESOS DE LAS MISMAS**

**CAMPO DE LA INVENCION**

5

La presente invención está relacionada con composiciones farmacéuticas novedosas de liberación sostenida y el procedimiento de preparación de tales composiciones, preferiblemente que consten de agente(s) activo(s) que tenga(n) buena biodisponibilidad. Particularmente, esta invención se refiere a

10

composiciones farmacéuticas que comprenden un agente activo antiviral, el proceso de preparación de tales composiciones y el método para usarlas.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

15

Las ventajas de los productos de liberación sostenida son bien conocidas en el campo farmacéutico, e incluyen la capacidad para liberar lentamente el medicamento por un período de tiempo mientras que se incrementa la satisfacción del paciente por la reducción del número de administraciones necesarias para alcanzar el mismo nivel. Previamente se han descrito varios intentos para

20

suministrar formas de dosificación para la liberación del agente activo que permanece en el estómago por largos períodos de tiempo.

25

La Patente US No. 4,851,232 describe un contenedor de hidrogel que contiene pastillas diminutas que comprenden un núcleo de agente activo rodeado por una pared que controla la liberación del agente activo en el estómago. El hidrogel se hincha en el estómago para facilitar la retención del contenedor de agente activo en el estómago con el tiempo. La patente US No. 4,871,548 describe una forma de dosificación que incluye una mezcla de peso molecular promedio alto y bajo de polímeros de hidroxipropil metilcelulosa y un agente activo que se hincha en el

estómago. La patente US No. 6,548,083 describe una forma de dosificación de liberación controlada gastro-retentiva que consiste de un agente activo y una matriz de polímero compuesta por una mezcla de un polímero hinchable y soluble en agua tal como el óxido de polietileno y derivados de un polímero celulósico que incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, metilcelulosa así como no celulósicas como maltodextrina, alcohol polivinílico, ácidos poliacrílicos, alginatos, gelatina, gomas naturales, que se expanden cuando entran en contacto con fluidos en el ambiente gástrico, y un hidro-atrayente tal como la hidroxipropil celulosa de baja sustitución, resinas de intercambio iónico, celulosa microcristalina, etc. Las patentes US Nos. 6,395,303 y 6,866,867 describen procesos mejorados para la preparación de formas de dosificación de un sólido aglomerado para liberar ingredientes activos tales como agentes activos localmente como antimicóticos, antibióticos y agentes antivirales. La publicación US No.2003215496 describe una composición farmacéutica en la forma de un portador sólido que consiste de un sustrato y una revestimiento de encapsulación sobre el sustrato que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo farmacéutico hidrofóbico y un agente solubilizante efectivo de al menos un tensoactivo hidrofílico, el cual está en una cantidad efectiva para facilitar la solubilización sostenida del ingrediente activo en la administración. La publicación US No. 2004185105 describe un método para seleccionar una forma de dosificación de liberación controlada optimizada para administración a pacientes que tienen un perfil predeterminado de liberación de la droga in vivo mediante la preparación de una pluralidad de diferentes formas de dosificación candidatas cada una de las cuales comprende un polímero hidrofílico biocompatible y un ingrediente farmacológicamente activo allí incorporado. La patente US No. 5,007,790 describe una forma de dosificación oral de liberación sostenida para la liberación de una solución de la droga en el estómago y que consiste de una pluralidad de partículas sólidas de una droga en estado sólido

dispersa dentro de un polímero hidrofílico y que se hinche en contacto con el agua.

Existen varios agentes activos antivirales tales como famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, y similares. El Famciclovir es la prodroga oral y el diacetil 6-deoxi del análogo nucleósido antiherpesvirus, el penciclovir el cual es un activo contra los virus del Herpes, que incluye Herpes simple 1 y 2 ("fuegos" (cold sores) y herpes genital) y varicela zóster (herpes y viruela). Es el penciclovir el agente activo contra los virus. Penciclovir es fosforilado por la timidita quinasa viral a penciclovir monofosfato, el cual se transforma luego en penciclovir trifosfato por las quinasas celulares. Este inhibe la replicación del DNA viral el cual es necesario para que los virus se autorreproduzcan. Famciclovir es activo contra los mismos virus como el aciclovir, pero tiene una mayor duración de acción. Por lo tanto, puede tomarse menos veces en el día. Famciclovir fue aprobado para uso por la USFDA en 1994. El Famciclovir experimenta una transformación rápida al compuesto antiviral activo penciclovir, el cual tiene actividad inhibitoria contra el virus del herpes simple tipos 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) y el virus de la varicela zóster (VZV). El Penciclovir trifosfato posee una vida media intracelular de 10 horas en cultivos de células in vitro HSV-1, 20 horas en HSV-2 y de 7 horas en VZV-infectadas. Sin embargo, la significancia clínica es desconocida. El aciclovir es un nucleósido sintético de Purina, análogo con actividad inhibitoria in vitro e in vivo contra los tipos de virus de herpes simple tipos 1 (HSV-1), 2 (HSV-2), y virus varicela zóster (VZV). El valaciclovir clorhidrato es la sal clorhidrato del L-valil éster de la droga antiviral aciclovir. Valaciclovir se usa para tratar los "fuegos" (herpes labialis) y los herpes (herpes zóster). También se usa para tratar el herpes genital en pacientes con un sistema inmunológico normal. La cimetidina es un antagonista del receptor  $H_2$  de la histamina que inhibe competitivamente la acción de la histamina en los receptores de la  $H_2$  histamina de las células parietales. La Metformina es un agente antihiperglicémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo la glucosa en el plasma, tanto basal

como postprandial. La Metformina disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de la misma y mejora la sensibilidad de la insulina mediante el incremento en la asimilación y captación de la glucosa periférica. El Captopril es un inhibidor específico competitivo de la enzima conversora de la angiotensina I (ACE), la enzima responsable por la conversión de la angiotensina I a angiotensina II. Sus efectos benéficos en hipertensión y falla cardíaca son debidos primordialmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El Captopril previene la conversión de la angiotensina I a angiotensina II por la inhibición de la ACE. El Bupropion es un antidepresivo de la clase aminocetona, químicamente no relacionado con los tricíclicos o inhibidores selectivos de la reasimilación de la serotonina. El Bupropion es tanto inhibidor de la reabsorción de la dopamina e inhibidor de la recaptación de la norepinefrina, como usado con frecuencia como ayuda en la reducción en el consumo de cigarrillos. El Tramadol es un analgésico opioide sintético de acción central y trabaja por medio de dos mecanismos complementarios que incluyen el enlace del metabolito padre y del M1 con receptores  $\mu$ -opioides y una débil inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. La Oxcarbazepina es una droga antiepiléptica, que primariamente ejerce su acción a través de su metabolito 10-monohidroxi (MHD). La Oxcarbazepina y su metabolito MHD ejercen su efecto antiapopléjico mediante el bloqueo de los canales de sodio voltaje-sensitivos, resultando en una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición del bombardeo neuronal repetitivo y disminución de la propagación de impulsos sinápticos. El Levetiracetam es una droga antiepiléptica indicada como terapia adjunta en el tratamiento de los comienzos de ataques parciales de apoplejía en adultos y niños de cuatro años o más con epilepsia. La Fexofenadina clorhidrato es una droga antihistamínica usada en el tratamiento de la fiebre del heno y síntomas alérgicos.

Aunque se encuentra disponible literatura previa actualizada sobre sistemas de liberación oral sostenida, aún existe la necesidad de desarrollar sistemas de

liberación sostenida para la liberación de drogas, los cuales liberen la droga en una manera específica requerida consistentemente y con uniformidad. Los inventores de la presente invención con una considerable inversión de esfuerzo intelectual, han realizado una extensa investigación y llevado a cabo varios experimentos mediante el uso de sistemas de sostenimiento que incluyen diferentes polímeros junto con otros excipientes adecuados en los cuales el agente antiviral está formulado para de esta forma suministrar sistemas de liberación sostenida que tienen un avance significativo respecto a la información previa.

10

### RESUMEN DE LA INVENCION

Es objetivo de la presente invención, suministrar una composición farmacéutica nueva de liberación sostenida que comprende al menos uno de los siguientes activos o sus formas tautoméricas, análogas, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que consiste de al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es objetivo de la presente invención, suministrar nuevas composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden al menos un agente activo o sus formas tautoméricas, análogas, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y un polímero del ácido metacrílico y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es objetivo de la presente invención, suministrar nuevas composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que contienen al menos un agente activo o sus formas tautoméricas, análogas, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema

de sostenimiento que comprende al menos una goma y al menos un agente de llenado; al menos una sal inorgánica y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 También es objetivo de la presente invención suministrar una composición farmacéutica nueva de liberación sostenida que comprende al menos un agente activo preferiblemente seleccionado de un grupo que consiste de antivirales, antiulcerantes, antihipertensivos, antidiabéticos, antidepresivos, antihistamínicos, antiepilépticos, analgésicos o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros,  
10 polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos, por lo menos un polímero independiente del pH, un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- También es objetivo de la presente invención suministrar una composición  
15 farmacéutica nueva de liberación sostenida que consiste de al menos un agente activo preferiblemente un agente antiviral seleccionado de un grupo que comprende aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, y similares; cimetidina; ranitidina; captopril; metformina; bupropiona; fexofenadina; oxcarbazepina; Levetiracetam; tramadol; y similares o  
20 sus formas tautoméricas análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos.

- También es objetivo de la presente invención suministrar una composición farmacéutica nueva de liberación sostenida que consiste de famciclovir o sus  
25 formas tautoméricas análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de este como agente activo, por lo menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 30 Es otro objetivo de la presente invención, suministrar un proceso para la

preparación de tales composiciones.

Es un objetivo adicional de la presente invención, suministrar un proceso de preparación de tal preparación de dicha composición, que consiste de las siguientes etapas:

- i. Granulación del agente activo (o activos) u opcionalmente una mezcla de agentes activos con un polímero (o polímeros) independiente del pH,
- ii. Mezcla de los gránulos así obtenidos, con el sistema de sostenimiento, opcionalmente con sal(es) inorgánica(s) y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables y,
- iii. Formulación de la mezcla en una forma adecuada de dosificación.

Existe aún otro objetivo de la presente invención para suministrar un método para usar tales composiciones que consiste en administrar al paciente que requiere de las mismas una cantidad efectiva de la composición.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención suministra composiciones farmacéuticas novedosas de liberación sostenida que comprenden al menos de un agente activo. En una modalidad, el agente activo (o activos) se selecciona de, pero no se limitan a, un grupo que consiste de antivirales, antiulcerantes, antihipertensivos, antidiabéticos, depresivos CNS, antihistamínicos, anticonvulsivos, analgésicos o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos o sales de los mismos.

En una modalidad de la presente invención, se suministra una composición farmacéutica novedosa de liberación sostenida que consiste de al menos un agente (o agentes) activo(s) preferiblemente un agente antiviral seleccionado de un grupo que consiste de aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, y similares; cimetidina; ranitidina; captopril;

metformina; bupropion; fexofenadina; oxcarbazepina; Levetiracetam; tramadol; y similares o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos. Preferiblemente el agente activo es un agente antiviral, con mayor preferencia famciclovir.

5

Las composiciones de la presente invención constan de un agente activo( o activos) o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos; por lo menos un polímero independiente del pH, un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, el sistema de sostenimiento adicionalmente consta de un polímero del ácido metacrílico. En una modalidad, las composiciones de la presente invención adicionalmente constan de al menos una sal (o sales) inorgánica(s) y/o agente(s) de llenado.

15

La presenta invención está relacionada con composiciones farmacéuticas novedosas de liberación sostenida con agentes activos preferiblemente aquellos que tienen buena biodisponibilidad. En una modalidad, donde el agente activo es un antiviral, la invención se relaciona adicionalmente con un método de administración de la composición de la droga antiviral de acuerdo con la presente invención a un paciente infectado con un virus, para aliviar o al menos minimizar la infección viral en el paciente.

20

La composición se formula en una forma de dosificación adecuada y provee concentraciones de agente(s) activo(s) por períodos extendidos de tiempo. Las composiciones novedosas de la presente invención, liberan el agente activo por un período de entre 6 y 20 horas, preferiblemente de entre 10 y 16 horas. La liberación se produce en primer lugar por difusión seguida por erosión de tal modo que el agente activo se filtra en el ambiente que lo rodea tanto como la mezcla del polímero que contiene el agente activo se erosiona fuera de la formulación de

25

30

89

forma controlada. El sistema polimérico usado en la presente invención es único y actúa para producir el perfil deseado de liberación del agente activo. Las composiciones de la presente invención son adecuadas preferiblemente para drogas solubles en agua pero también se consideran dentro del alcance de la presente invención las drogas poco o nada solubles en agua. En una modalidad, la composición es una preparación de liberación sostenida donde la droga primero se granula o se cubre con un polímero independiente del pH para proveer la primera barrera externa. Luego, esta mezcla se incorpora a un sistema de sostenimiento que consiste de una mezcla de polímeros aniónicos y catiónicos junto con cationes divalentes que suministran una barrera externa para la liberación de la droga y reducen los cambios en la descarga de la dosis. En una modalidad, las composiciones de la presente invención son preferiblemente útiles para agentes activos para los cuales el estómago y/o las partes superiores del tracto gastrointestinal son sitios preferidos de absorción. En otra modalidad, las composiciones de la presente invención se formulan como formas de dosificación gastrorretentivas, donde tal forma de dosificación se retiene por un período prolongado en el tracto gastrointestinal dando así una liberación sostenida y controlada del (los) agente(s) activo(s).

En una modalidad, el agente o agentes de llenado usados en la presente invención se seleccionan de, pero no se limitan a, un grupo que consiste de lactosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina, xilitol, fructosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio y similares o mezclas de los mismos.

En otra modalidad, el polímero independiente del pH en la presente invención, se selecciona, pero no se limita a, un grupo que comprende polímeros celulósicos y similares. El o los polímeros independientes del pH se seleccionan, pero no se limitan a un grupo que consiste de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropiletil celulosa; carboxialquilcelulosas tales como carboximetil celulosa, carboxietil

13  
83

celulosa y similares; polietilenglicoles (PEG® 6000, PEG® 10000), copolímeros del óxido de etileno con óxido de propileno (Poloxamer 407, Poloxamer 188 o similares), gelatina, polivinilpirrolidonas (PVP, Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® K15, Kollidon® K30, Kollidon® K90), vinilpirrolidonas, acetatos de vinilo, 5 polivinilimidazoles, N-óxidos de polivinilpiridina, copolímeros de la vinilpirrolidona con alfa olefinas de cadena larga, copolímeros de vinilpirrolidona con vinilimidazol, poli(vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetilo) copolímeros de poli(vinilpirrolidona/metacrilamida de dimetilaminopropilo), copolímeros de vinilpirrolidona/archilamidas de dimetilaminopropilo, copolímeros cuaternizados de 10 vinilpirrolidonas y metacrilatos de dimetilaminoetilo, terpolímeros de vinilcaprolactama/vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetilo, copolímeros de vinilpirrolidona y cloruro de metacrilamidopropil-trimetilamonio, terpolímeros de caprolactama/vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetilo, copolímeros del estireno y el ácido acrílico, ácidos policarboxílicos, poliacrilamidas, alcoholes 15 polivinílicos (PVA, Mowiol® 40-88), acetato de polivinilo opcionalmente hidrolizado, copolímeros del acrilato de etilo con metacrilato y ácido metacrílico, copolímeros del ácido maléico con hidrocarburos insaturados y productos de polimerización mezclados de los polímeros nombrados, gomas de polisacáridos, tanto naturales como modificadas (semi sintéticas), que incluyen pero no se limitan a goma 20 xantano, veegum, agar, goma guar, goma de algarroba, goma arábica, goma okra, ácido algínico, otros alginatos (e.g. alginato de sodio HVCR, alginato de propileno glicol), bentonita, arabinogalactano, pectina, goma tragacantos, escleroglucano, dextran, amilasa, amilopectina, dextrina, ciclodextrinas y similares o mezclas adecuadas de los mismos.

25

En una modalidad preferida de la presente invención, el polímero celulósico de la presente invención se selecciona de, pero no se limita a, un grupo que consiste de hidroxialquilcelulosas, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa; alquilcelulosas como la etil celulosa (Aquacoat®, una 30 dispersión acuosa de la etilcelulosa disponible en FMC y Surelease® con

Handwritten signature and initials.

diferentes grados como E-7-7050, E-7-7060, E-7-7100, E-7-19010, E-7-19060 una dispersión acuosa de etilcelulosa disponible de Colorcon), metilcelulosa y similares; hidroxipropilmetil celuosa; hidroxipropiletilcelulosa; carboxialquilcelulosas como carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa y similares o mezclas adecuadas de los mismos. En una modalidad, los polímeros celulósicos usados en la presente invención forman una barrera de capa delgada del polímero sobre el agente activo y controla el estallido de liberación inicial del agente activo.

En una modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta de al menos una goma. En otra modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta además de un polímero del ácido metacrílico. En otra modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta de una goma aniónica y un polímero catiónico o neutro del ácido metacrílico. Aún en otra modalidad de la presente invención, el sistema de sostenimiento consta de una goma junto con una resina de intercambio iónico.

En una modalidad adicional, la goma usada en la presente invención, se selecciona de, pero no se limita a, un grupo que consiste de goma xantano, goma guar, goma arábica, goma carragenina, goma karaya, goma de algarrobo, goma acacia, goma tragacanto, agar y similares o mezclas de ellas.

En una modalidad adicional, el polímero del ácido metacrílico del sistema de sostenimiento, se selecciona pero no se limita a un grupo que consiste de polímeros aniónicos, catiónicos, neutros o zwitteriónicos. En una modalidad, el polímero se selecciona de, pero no se limita a un grupo que consiste de copolímero del metacrilato de amonio tal como Eudragit® EPO, Eudragit® RL o Eudragit® RS, copolímero de ésteres neutros del ácido metacrílico tal como Eudragit® NE30D, copolímero de ésteres ácidos del ácido dimetilaminoetilmetracrilato metacrílico, Eudragit® RLPO, Eudragit® RSPO, o mezclas de los mismos.

15  
85

En otra modalidad, la resina de intercambio iónico se selecciona, pero no se limita a, resinas de intercambio catiónico tales como Amberlite® IR 120B, Amberlite® IR 200C, Amberlite® IRA 68, Amberlite® IRP 64, Dowex® 50W, Dowex® MSC-1, DouLite® C-20, DouLite® C-25D y resinas de intercambio aniónico tales como Amberlite® IRA400, Amberlite® IRA 900, Dowex® 1, DouLite® A-101D, Duolite® AP143, Duolite® A-7, Indion® 454, Amberlite® IRA 68 y Amberlite® IRA 45, o mezclas de las mismas.

- 10 Otros polímeros que pueden usarse en el sistema de sostenimiento de la presente invención se seleccionan de, pero no se limitan a, un grupo que consiste de polisacáridos hidrofílicos tales como alginatos, quitosan, escleroglucano y polisacáridos semisintéticos, en particular celulosa o derivados de celulosa como metilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales tales como
- 15 carboximetilcelulosa de sodio o carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa o hicroxipropilmetil celulosa, o polímeros hidrofílicos sintéticos tales como polivinilpirrolidonas, polímeros derivados del ácido acrílico y metacrílico y sales de los mismos, tales como los poliacrilatos (Carbopol®) o polímeros de aminoácidos tales como polilisinas y copolímeros vinilmetil
- 20 éter/anhídrido maléico o mezclas de los mismos.

- Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas, usadas en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sales de calcio, sales de zinc, sales de hierro, sales de magnesio, sales de bario, sales de estroncio, sal, sales de sodio, sales de
- 25 potasio y similares o mezclas de las mismas. Preferiblemente, las sales inorgánicas se encuentran en forma de sulfatos, fosfatos, acetatos, carbonatos, óxidos, hidróxidos, clorhidratos usados ya sean solas o en combinación de las mismas.

30

tb  
86

Los excipientes farmacéuticamente aceptables como se usan en la composición de la presente invención, se seleccionan de un grupo de excipientes generalmente usados por personas expertas en el tema e.g. diluyentes, desintegrantes, ligantes, agentes de llenado, agentes de volumen, ácidos orgánicos, colorantes, estabilizantes, preservantes, lubricantes, glidants, agentes quelantes y similares. Los desintegrantes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®), croscarmelosa sódica, glicolato de almidón de sodio, y similares. Los lubricantes usados en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado y similares.

La goma xantano es un aniónico que controla la liberación de la droga mediante mecanismo de hinchamiento. Eudragit® EPO es un polímero catiónico, que interactúa con la goma xantano y forma un gel. El sulfato de calcio es un material inorgánico insoluble en agua que provee cationes divalentes a la goma xantano e incrementa la viscosidad del gel, suministra fuerza al gel formado e inhibe la fragmentación temprana del gel, reduciendo así la variabilidad en la liberación de la droga entre las formas de dosificación individual, manteniendo la integridad de las formas de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse como una forma de dosis oral tal como tabletas, cápsulas, parches y similares. En una modalidad, la composición de la presente invención se encuentra en forma de tabletas. Las tabletas pueden prepararse ya sea por compresión directa, compresión en seco (slugging), o por granulación. La técnica de la granulación es tanto acuosa como no acuosa. El solvente no acuoso usado se selecciona de un grupo que consiste de etanol, alcohol isopropílico o cloruro de metileno. En una modalidad, las composiciones de la presente invención se encuentran en la forma de tabletas comprimidas, tabletas moldeadas, productos preparados por extrusión

HA  
87

o técnica de moldeado de película, y similares.

En una modalidad adicional, la presente invención también provee un proceso para la preparación de tal composición. En una modalidad, el proceso consta de la granulación de agente o agentes activos, u opcionalmente, de una mezcla de agentes activos con un polímero independiente del pH, mezclar los gránulos así obtenidos con el sistema de sostenimiento y sal o sales inorgánicas opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y formulación de la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

Aún en otra modalidad de la presente invención, se suministra un método de uso de tales composiciones. La composición consta de drogas antivirales tales como aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir y similares que son útiles en el tratamiento de infecciones virales tales como infecciones de VIH. Las composiciones constan de un antagonista del receptor H<sub>2</sub> de histamina tal como cimetidina, ranitidina y similares que son usados para el tratamiento de úlceras, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) y esofagitis erosiva. La composición de la presente invención consta de captopril que es usado para prevenir la conversión de la angiotensina I a angiotensina II por inhibición de ACE, una peptidildipeptido carboxihidrolasa, y así muestra efectos benéficos en la hipertensión y falla cardíaca. Las composiciones de la presente invención que constan de metformina, son útiles como drogas orales antihiperlipémicas en el manejo de la diabetes tipo 2. Las composiciones que constan de bupropion son útiles como ayudas no nicotínicas en la reducción del consumo de cigarrillo. Las composiciones que comprenden tramadol son útiles como analgésicos opioides. Las composiciones que comprenden oxcarbazepina y Levetiracetam son útiles para el tratamiento de ataques de apoplejía. Las composiciones que comprenden fexofenadina son útiles como antagonistas del receptor H<sub>1</sub> de histamina.

Handwritten marks: a signature and the number 88.

En una modalidad adicional se provee el uso de la composición de la presente invención para la preparación de medicamentos para el tratamiento de una o más enfermedades o desórdenes seleccionados de infecciones virales, úlceras, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), esofagitis erosiva, para prevenir la conversión de angiotensina I a angiotensina II por inhibición de ACE, tratamiento de falla cardíaca, manejo de la diabetes tipo 2 y como ayuda no nicotínica en la reducción del consumo de cigarillo, dependiendo del agente activo usado en la composición. En una modalidad, las composiciones de la presente invención son útiles contra las infecciones de VIH.

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

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1**

| S. No. | Ingredientes                                             | mg/tableta |
|--------|----------------------------------------------------------|------------|
| 1.     | Famciclovir                                              | 125.0      |
| 2.     | Lactosa                                                  | 5.6        |
| 3.     | Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19010) | 4.0        |
| 4.     | Goma xantano                                             | 9.8        |
| 5.     | Sulfato de calcio                                        | 11.5       |
| 6.     | Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO)           | 3.4        |
| 7.     | Estearato de magnesio                                    | 0.9        |

**Procedimiento:**

- i) Se granularon el Famciclovir y la lactosa con la dispersión de etilcelulosa acuosa y se secaron.

14  
89

- ii) Se mezclaron la goma xantano y el sulfato de calcio, posteriormente se adicionó el ácido metacrílico y se mezcló bien.
- iii) La mezcla anterior del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió a través de un tamiz 22 y se mezcló con los gránulos secados en el paso (i).
- 5 iv) La mezcla del paso anterior (iii) se lubricó con estearato de magnesio y se comprimió en tabletas.

### Ejemplo 2

10

| S. No. Ingredientes                                         | mg/tableta |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| 1. Famciclovir                                              | 250.0      |
| 2. Lactosa                                                  | 81.0       |
| 3. Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19060) | 44.0       |
| 15 4. Goma guar                                             | 50.0       |
| 5. Sulfato de calcio                                        | 20.0       |
| 6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RSPO)          | 40.0       |
| 7. Estearato de zinc                                        | 10.0       |

### 20 Procedimiento:

- i) Se granularon el Famciclovir y la Lactosa con dispersión de etilcelulosa acuosa y se secaron.
- ii) La goma guar y el sulfato de calcio se mezclaron juntos, posteriormente se adicionó el polímero del ácido metacrílico y se mezcló bien.
- 25 iii) La mezcla del paso anterior (ii) se comprimió en seco y descomprimió a través de un tamiz 22 y posteriormente se mezcló con los gránulos secados en el paso anterior (i).
- iv) La mezcla del paso anterior (iii) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió en tabletas.

30

20  
90

**Ejemplo 3**

| S. No. | Ingredientes                                     | mg/tableta |
|--------|--------------------------------------------------|------------|
| 1.     | Aciclovir                                        | 800.0      |
| 2.     | Dextrosa                                         | 51.0       |
| 5 3.   | Dispersión acuosa de hidroxipropilmetil celulosa | 44.0       |
| 4.     | Goma guar                                        | 80.0       |
| 5.     | Sulfato de magnesio                              | 120.0      |
| 6.     | Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RLPO)  | 40.0       |
| 7.     | Estearato de magnesio                            | 10.0       |

10

**Procedimiento:**

- i) Se granularon Aciclovir y Dextrosa con dispersion acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa y se secaron.
- ii) La goma guar y el sulfato de magnesio se mezclaron juntos, se adicionó posteriormente el polímero del ácido metacrílico y se mezclaron bien.
- iii) La mezcla anterior del paso (ii) se mezcló con los gránulos del anterior paso (i). la mezcla se sometió a compresion seca y después se descomprimió a través de un tamiz 22.
- iv) Los gránulos del paso anterior (iii) se lubricaron con estearato de magnesio y se comprimieron en tabletas.

15

20

**Ejemplo 4**

| S. No. | Ingredientes                                      | mg/capsula |
|--------|---------------------------------------------------|------------|
| 1.     | Ganciclovir                                       | 500.0      |
| 25 2.  | Lactosa                                           | 55.0       |
| 3.     | Polivinilpirrolidona (Kollidon® K15)              | 40.0       |
| 4.     | Goma xantano                                      | 80.0       |
| 5.     | Fosfato de potasio                                | 20.0       |
| 6.     | Resina de intercambio iónico (Amberlite® IR 120B) | 40.0       |
| 30 7.  | Hidroxipropilmetil celulosa                       | 30.0       |

28  
9/

- 8. Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®) 170.0
- 9. Estearato de zinc 10.0

**Pr cedimiento:**

- 5 i) Se granularon el Ganciclovir y la Lactosa con polivinilpirrolidona y se secaron.
- ii) La goma xantano y el fosfato de potasio se mezclaron juntos, se adicionó posteriormente la resina de intercambio iónico y se mezcló bien, seguido de la adición de una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de maíz
- 10 parcialmente pregelatinizado y estearato de zinc.
- iii) La mezcla anterior del paso (ii) se mezcló con gránulos del paso (i).
- iv) La mezcla anterior del paso (iii) se lubricó con estearato de zinc y se rellenoó en cápsulas de gelatina dura.

15 **Ejemplo 5**

| S. No. | Ingredientes                                                | mg/cápsula |
|--------|-------------------------------------------------------------|------------|
| 1.     | Ganciclovir                                                 | 500.0      |
| 2.     | Lactosa                                                     | 75.0       |
| 3.     | Polivinilpirrolidona (Kollidon® K15)                        | 40.0       |
| 20 4.  | Goma xantano                                                | 80.0       |
| 5.     | Polímero de ácido metacrílico (Eudragit® RS)                | 40.0       |
| 6.     | Hidroxipropilmetil celulosa                                 | 30.0       |
| 7.     | Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®) | 170.0      |
| 8.     | Estearato de zinc                                           | 10.0       |

25

**Procedimiento:**

- i) Se granularon el Ganciclovir y la lactosa con polivinilpirrolidona y se secaron.

22  
99

- ii) Se adicionó polímero de ácido metacrílico a la goma xantano y se mezcló bien, seguido de la adición y mezcla de hidroxipropilmetil celulosa, almidón de maiz parcialmente gelatinizado y estearato de zinc.
- iii) La mezcla anterior en el paso (ii) se mezcló con gránulos del paso (i).
- 5 iv) La anterior mezcla en el paso (iii) se lubricó con estearato de zinc y se rellenó en cápsulas de gelatina dura.

**Ejemplo 6**

| S. No. Ingredientes |                                                                            | mg/tableta |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 10                  | 1. Clorhidrato de Valaciclovir<br>(Equivalente a 500.0 mg de Valaciclovir) | 556.0      |
|                     | 2. Sacarosa                                                                | 96.0       |
|                     | 3. Carboximetilcelulosa sódica                                             | 26.0       |
|                     | 4. Goma de algarrobo (locust bean gum)                                     | 50.0       |
| 15                  | 5. Carbonato de calcio                                                     | 20.0       |
|                     | 6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO)                          | 70.0       |
|                     | 7. Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC E5)                                   | 70.0       |
|                     | 8. Ácido esteárico                                                         | 10.0       |

**Procedimiento:**

- i) El clorhidrato de Valaciclovir y la sacarosa se mezclaron juntos y se granularon con carboximetilcelulosa de sodio y se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- 20 ii) Se mezclaron juntos la goma de algarrobo y el carbonato de calcio, seguidos por la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico y la hidroxipropil celulosa.
- 25 iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.

25  
93

- iv) Los anteriores gránulos del paso (iii) luego se mezclaron con gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con ácido esteárico y luego se comprimió en tabletas.

5

**Ejemplo 7**

| S. No. Ingredientes |                                                                         | mg/tablet |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.                  | Clorhidrato de Valaciclovir<br>(Equivalente a 500.0 mg de Valaciclovir) | 556.0     |
| 10 2.               | Carboximetilcelulosa de sodio                                           | 86.0      |
| 3.                  | Goma de algarrobo                                                       | 50.0      |
| 4.                  | Carbonato de calcio                                                     | 116.0     |
| 5.                  | Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC E5)                                   | 70.0      |
| 6.                  | Ácido esteárico                                                         | 10.0      |

**Procedimiento:**

- 15 i) El clorhidrato de Valaciclovir se granuló con carboximetilcelulosa de sodio y se secó en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de un tamiz #40.
- ii) Se mezclaron juntos la goma de algarrobo y el carbonato de calcio, seguidos por la adición y mezcla de hidroxipropilmetil celulosa.
- 20 iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los anteriores gránulos del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con ácido esteárico y luego se comprimió en tabletas.
- 25

24  
94

**Ejemplo 8**

|    | <b>S. No. Ingredientes</b>                                             | <b>mg/tableta</b> |
|----|------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|    | 1. Clorhidrato de ranitidina<br>(Equivalente a 300.0 mg de Ranitidina) | 336.0             |
| 5  | 2. Manitol                                                             | 80.0              |
|    | 3. Alcohol polivinílico (Mowiol® 40)                                   | 42.0              |
|    | 4. Goma guar                                                           | 50.0              |
|    | 5. Óxido de magnesio                                                   | 20.0              |
|    | 6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO)                      | 40.0              |
| 10 | 7. Hidroxipropiletil celulosa                                          | 30.0              |
|    | 8. Estearato de magnesio                                               | 10.0              |
|    | 9. Glicolato de almidón de sodio                                       | 70.0              |

**Procedimiento:**

- 15 i) El clorhidrato de ranitidina y el manitol se mezclaron juntos, se granularon con alcohol polivinílico y se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de un tamiz #40.
- ii) Se mezclaron juntos la goma guar y el óxido de magnesio seguido de la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico e hidroxipropiletil
- 20 celulosa.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con gránulos secados en el paso (i).
- 25 v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se combinó con estearato de magnesio y glicolato de almidón de sodio y se comprimió en tabletas.

**Ejemplo 9**

|    | <b>S. No. Ingredientes</b>     | <b>mg/tableta</b> |
|----|--------------------------------|-------------------|
| 30 | 1. Clorhidrato de Fexofenadina | 240.0             |

25  
95

|      |                                                         |      |
|------|---------------------------------------------------------|------|
| 2.   | Dextrosa                                                | 78.0 |
| 3.   | Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-7050) | 44.0 |
| 4.   | Goma karaya                                             | 50.0 |
| 5.   | Sulfato de calcio                                       | 20.0 |
| 5 6. | Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RLPO)         | 70.0 |
| 7.   | Estearato de zinc                                       | 10.0 |
| 8.   | Croscarmelosa sódica                                    | 80.0 |

**Procedimiento:**

- 10 i) El clorhidrato de Fexofenadina y la dextrosa se mezclaron juntos, se granularon con una dispersión acuosa de etilcelulosa y se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- 15 ii) La goma Karaya y el sulfato de calcio se mezclaron juntos, seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico y croscarmelosa de sodio.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- 20 iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió en tabletas.

**Ejemplo 10**

|    |                                     |                   |
|----|-------------------------------------|-------------------|
| 25 | <b>S. No. Ingredientes</b>          | <b>mg/cápsula</b> |
|    | 1. Captopril                        | 100.0             |
|    | 2. Manitol                          | 83.0              |
|    | 3. Hidroxipropil celulosa (Klucel®) | 39.0              |
|    | 4. Goma carragenina                 | 50.0              |
| 30 | 5. Cloruro de calcio                | 20.0              |

78  
96

|    |                                                             |      |
|----|-------------------------------------------------------------|------|
| 6. | Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RSPO)             | 40.0 |
| 7. | Estearato de calcio                                         | 10.0 |
| 8. | Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500®) | 70.0 |

5    **Procedimiento:**

- i) El Captopril y el Manitol se mezclaron juntos, se granularon con hidroxipropil celulosa y luego se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- 10    ii) La goma carragenina y el cloruro de calcio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico y el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- 15    iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de calcio y se relleno en cápsulas de gelatina dura.

**Ejemplo 11**

|    |                                                             |                   |
|----|-------------------------------------------------------------|-------------------|
| 20 | <b>S. No. Ingredientes</b>                                  | <b>mg/tableta</b> |
|    | 1. Clorhidrato de Bupropion                                 | 150.0             |
|    | 2. Lactosa                                                  | 78.0              |
|    | 3. Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19010) | 44.0              |
|    | 4. Goma acacia                                              | 50.0              |
| 25 | 5. Sulfato de potasio                                       | 20.0              |
|    | 6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RS)            | 40.0              |
|    | 7. Estearato de magnesio                                    | 10.0              |

30

28  
97

**Procedimiento:**

- 5 i) El clorhidrato de Bupropión y la lactosa se mezclaron juntos, se granularon con dispersión acuosa de etilcelulosa celulosa y luego se secaron en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- ii) La goma acacia y el sulfato de potasio se mezclaron juntos seguidos por la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- 10 iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de magnesio y se comprimió en tabletas.

15 **Ejemplo 12**

| S. No. Ingredientes                                | mg/tableta |
|----------------------------------------------------|------------|
| 1. Clorhidrato de metformina                       | 150.0      |
| 2. Manitol                                         | 78.0       |
| 3. Polietilenglicol (PEG® 6000)                    | 44.0       |
| 20 4. Goma karaya                                  | 50.0       |
| 5. Sulfato de potasio                              | 20.0       |
| 6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RSPO) | 40.0       |
| 7. Estearato de zinc                               | 10.0       |
| 8. Glicolato de almidón de sodio                   | 70.0       |

25

**Procedimiento:**

- i) El clorhidrato de Metformina y el Manitol se mezclaron juntos, se granularon con polietilenglicol y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.

20  
98

- ii) La goma de Karaya y el sulfato de potasio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico y el glicolato de almidón de sodio.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió en tabletas.

Ejemplo 13

| S. No. | Ingredientes                                             | mg/tableta |
|--------|----------------------------------------------------------|------------|
| 1.     | Oxcarbazepina                                            | 60.0       |
| 2.     | Lactosa                                                  | 16.0       |
| 3.     | Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-19010) | 3.0        |
| 4.     | Goma de grano de algarrobo                               | 5.0        |
| 5.     | Sulfato de calcio                                        | 10.0       |
| 6.     | Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RL)            | 50.0       |
| 7.     | Estearato de calcio                                      | 1.0        |

Procedimiento:

- i) La Oxcarbazepina y la lactosa se mezclaron juntos, se granularon con dispersión acuosa de etilcelulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación a través de tamiz #40.
- ii) La goma de algarrobo y el sulfato de calcio se mezclaron juntos, seguidos de la adición y mezcla del polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.

29  
99

- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de calcio y se comprimió en tabletas.

5

Ej mplo 14

| S. No. | Ingredientes                                            | mg/tableta |
|--------|---------------------------------------------------------|------------|
| 1.     | Levetiracetam                                           | 66.98      |
| 2.     | Manitol                                                 | 2.01       |
| 10 3.  | Dispersión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-7050) | 5.00       |
| 4.     | Goma guar                                               | 5.00       |
| 5.     | Sulfato de calcio                                       | 15.00      |
| 6.     | Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® RLPO)         | 5.00       |
| 7.     | Estearato de magnesio                                   | 1.00       |

15

Procedimiento:

- i) El Levetiracetam y el Manitol se mezclaron juntos, se granularon con dispersion acuosa de etilcelulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- 20 ii) La goma guar y el sulfato de calcio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- 25 v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de magnesio y luego se comprimió.

30

50  
100

**Ejemplo 15**

| S. No. Ingredientes                                 | mg/tableta |
|-----------------------------------------------------|------------|
| 1. Tramadol HCl                                     | 20.0       |
| 2. Lactosa                                          | 52.0       |
| 5 3. Hidroxipropilmetil celulosa (Methocel® K15M)   | 4.0        |
| 4. Goma tragacanto                                  | 10.0       |
| 5. Sulfato de potasio                               | 10.0       |
| 6. Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® NE30D) | 3.0        |
| 7. Estearato de zinc                                | 1.0        |

10

**Procedimiento:**

- i) El Tramadol HCl y la lactosa se mezclaron juntos, y se granularon con hidroxipropilmetil celulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- 15 ii) La goma tragacanto y el sulfato de potasio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- 20 v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de zinc y se comprimió.

**Ejemplo 16**

| S. No. Ingredientes                                        | mg/tableta |
|------------------------------------------------------------|------------|
| 1. Metformina HCl                                          | 66.00      |
| 2. Dextrosa                                                | 6.00       |
| 3. Suspensión acuosa de etilcelulosa (Surelease® E-7-7050) | 3.80       |
| 4. Goma de grano de algarrobo                              | 10.60      |
| 30 5. Sulfato de calcio                                    | 10.56      |

101

|    |                                                |      |
|----|------------------------------------------------|------|
| 6. | Polímero del ácido metacrílico (Eudragit® EPO) | 3.00 |
| 7. | Estearato de calcio                            | 1.00 |

**Procedimiento:**

- 5 i) Se mezclaron juntas la Metformina HCl y la dextrosa, se granularon con dispersion acuosa de etilcelulosa y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- ii) La goma de algarrobo y el sulfato de calcio se mezclaron juntos seguidos de la adición y mezcla de polímero del ácido metacrílico.
- 10 iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se lubricó con estearato de
- 15 calcio y luego se comprimió.

**Ejemplo 17**

| S. No. | Ingredientes                                         | mg/tableta |
|--------|------------------------------------------------------|------------|
| 1.     | Clorhidrato de ranitidina                            | 336.0      |
| 20     | (Equivalente a 300.0 mg de Ranitidina)               |            |
| 2.     | Manitol                                              | 80.0       |
| 3.     | Alcohol polivinílico (Mowiol® 40)                    | 42.0       |
| 4.     | Goma guar                                            | 50.0       |
| 5.     | Óxido de magnesio                                    | 20.0       |
| 25     | 6. Resina de intercambio iónico (Amberlite® IR 200C) | 40.0       |
| 7.     | Hidroxipropiletil celulosa                           | 30.0       |
| 8.     | Estearato de magnesio                                | 10.0       |
| 9.     | Glicolato de almidón de sodio                        | 70.0       |

30

32  
102

**Procedimiento:**

- i) Se mezclaron juntas el clorhidrato de Ranitidina y el manitol, se granularon con alcohol polivinílico y se secaron luego en un secador de bandeja. Se tamizaron otros ingredientes de la formulación en tamiz #40.
- 5 ii) Se mezclaron juntos la goma guar y el óxido de magnesio, seguidos de la adición y mezcla de la resina de intercambio iónico y la hidroxipropilcelulosa.
- iii) La mezcla del paso (ii) se comprimió en seco y descomprimió y los gránulos se pasaron a través de tamiz #30.
- 10 iv) Los gránulos anteriores del paso (iii) se mezclaron luego con los gránulos secos del paso (i).
- v) Después de la mixtura, la mezcla del paso (iv) se mezcló con estearato de magnesio y glicolato de almidón de sodio y entonces se comprimió en tabletas.

15

103

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida novedosa que comprende al menos un ingrediente o ingredientes activos, o formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados, o sales de los mismos; al menos un polímero o polímeros dependientes del pH; un sistema de sostenimiento que comprende al menos una goma; opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables; donde dicho polímero o polímeros dependientes del pH forman una barrera delgada en el ingrediente activo y controlan la liberación explosiva inicial del ingrediente activo, y donde los componentes de dicho sistema de sostenimiento interactúan para formar un gel, y donde dichas sales incrementan la viscosidad y proporcionan resistencia al gel formado.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo se selecciona de un grupo que comprende agente antiviral, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, penciclovir, ganciclovir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, cimetidina, ranitidina, captopril, metformina, bupropion, fexofenadina, oxcarbazepina, Levetiracetam, tramadol, y sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales de los mismos ya sea solas o en combinación de las mismas.
3. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero independiente del pH se selecciona de un grupo que comprende polímeros celulósicos, polietilenglicoles, copolímeros del óxido de etileno con óxido de propileno, gelatina, polivinilpirrolidonas, vinilpirrolidonas, acetatos de vinilo, polivinilimidazoles, N-óxidos de polivinilpiridina, copolímeros de vinilpirrolidona con alfa olefinas de cadena larga, copolímeros de vinilpirrolidona con vinilimidazol, poli(vinilpirrolidona/metacrilatos de dimetilaminoetilo), copolímeros de vinilpirrolidona/dimetilaminopropil metacrilamidas, copolímeros de

34  
104

- vinilpirrolidona/dimetilaminopropil acrilamidas, copolímeros cuaternizados de vinilpirrolidonas y dimetilaminoetil metacrilatos, metacrilatos, terpolímeros de vinilcaprolactama/vinilpirrolidona/dimetilaminoetil metacrilatos, copolímeros de vinilpirrolidona y clorhidrato de metacrilamidopropil trimetilamonio, terpolímeros de caprolactama/vinilpirrolidona/dimetilaminoetil metacrilatos, copolímeros del estireno y ácido acrílico, ácidos policarboxílicos, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, acetato de polivinilo opcionalmente hidrolizado, copolímeros del acrilato de etilo con metacrilato y ácido metacrílico, copolímeros del ácido maléico con hidrocarburos insaturados y productos de polimerización mezclada de dichos polímeros, gomas de polisacáridos y mezclas de los mismos.
- 5
- 10
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el polímero celulósico se selecciona de un grupo que consiste de hidroxipropilmetilo, alquilcelulosas, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropiletil celulosa, carboxialquilcelulosas y mezclas de las mismas.
- 15
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque el polímero celulósico se selecciona de un grupo que consiste de hidroalquilcelulosas, alquilcelulosas, carboxialquilcelulosas, y mezclas de las mismas.
- 20
6. Una composición, de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, caracterizada porque la goma se selecciona de un grupo que comprende goma xantano, veegum, agar, goma guar, goma de grano de algarrobo, goma arábica, goma okra, ácido algínico o derivados, arabinogalactin, pectina, tragacanto, escleroglucano, dextran, amilosa, amilopectima y mezclas de las mismas.
- 25
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque adicionalmente están presentes una sal o sales inorgánicas y/o un agente o agentes de llenado en la composición.

35  
105

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, donde la sal inorgánica se selecciona de un grupo que comprende sales de calcio, sales de zinc, sales de hierro, sales de magnesio, sales de barrio, sales de estroncio, sales de sodio, sales de potasio y mezclas de las mismas.
- 5 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, donde el agente de llenado se selecciona de un grupo que consiste de lactosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina, xilitol, fructosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio y mezclas de los mismos.
- 10 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero del ácido metacrílico se selecciona de un grupo que comprende copolímero del metacrilato de amonio, copolímero neutral de ésteres del ácido metacrílico, copolímero de dimetilaminoetilmetacrilato-ésteres del ácido metacrílico y mezclas de los mismos.
- 15 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la resina de intercambio iónico es una resina de intercambio catiónico o una resina de intercambio aniónico.
- 20 12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de un grupo que comprende diluyentes, desintegrantes, ligantes, agentes de relleno, agentes de hinchamiento, ácidos orgánicos, colorantes, estabilizantes, preservantes, lubricantes, glidants, agentes quelantes y mezclas de los mismos.
- 25 13. Un proceso para la preparación de una composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos un ingrediente activo, o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, derivados o sales del mismo; al menos un polímero independiente del pH; un sistema de sostenimiento que consiste en una goma con al menos un polímero de ácido metacrílico o una resina de intercambio de iones;

23  
106

opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- 5      i)      Granulación del agente o agentes activos u opcionalmente una mezcla de ingredientes activos con un polímero o polímeros independientes del pH.
- ii)      Mezcla de los gránulos así obtenidos con el sistema de sostenimiento, opcionalmente con sales inorgánicas, y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y
- iii)      Formulación de la mezcla en una forma adecuada de dosificación.
- 10    14.    Un método de utilización de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende la administración a un paciente que requiera del mismo una cantidad efectiva de la composición.
15.    El uso de una composición de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos.
- 15    16.    Las composiciones farmacéuticas y procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas sustancialmente como aquí se describen y se ilustran mediante los ejemplos.

~~37~~  
107

### Resumen

Composiciones farmacéuticas de liberación sostenida novedosas que comprenden al menos un o unos ingredientes activos, o sus formas tautoméricas, análogos, isómeros, polimorfos, solvatos o sales de los mismos;

- 5 preferiblemente se suministra un agente activo antiviral. También se provee un proceso de preparación de tal composición y el método para su utilización. Las composiciones de liberación sostenida de la presente invención son capaces de liberar el agente activo en una forma deseada por un período extendido de tiempo.

No.03/2008

**CONSULADO DE COLOMBIA  
NUEVA DELHI**

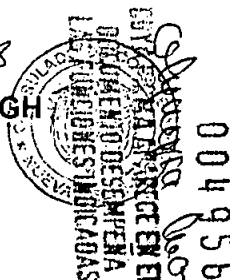
LA SUSCRITA, ENCARGADA DE LAS  
FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA  
DELHI, INDIA,  
VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

**CERTIFICA:**

QUE EL SEÑOR G. HARSHAPPAN, OFICIAL REGIONAL (OI) DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR P.S. PANWAR DE LA EMPRESA PANACEA BIOTEC, FIRMANTE DEL PRESENTE DOCUMENTO, EJERCIÓ EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO; QUE LA EMPRESA PANACEA BIOTEC, ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS (SEGÚN DECLARACION NOTARIADA ADJUNTA AL DOCUMENTO) DOMICILIADA EN NUEVA DELHI, INDIA; QUE EL SEÑOR P.S. PANWAR DE LA EMPRESA ARRIBA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

DADO EN NUEVA DELHI A LOS ONCE DIAS (11) DEL MES DE ENERO DE DOS MIL OCHO (2008).

*[Firma]*  
**OLYMPIA LEON DE SINGH**  
E.F.C.

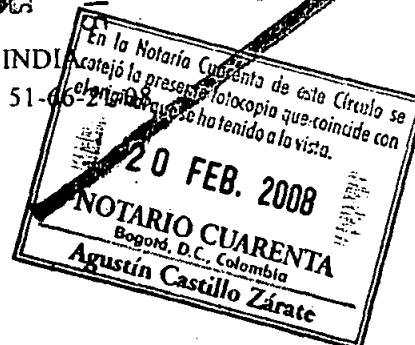


MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y  
DERECHOS CONSULARES: US \$110.00  
(Ciento nueve Dólares Americanos)

NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
EL TEXTO  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
BOGOTÁ D.C.  
2008 JAN 28 PM 12:15

3, Palam Marg, First Floor, Vasant Vihar, New Delhi-110057 INDIA  
Tel.: 91-11-51-66-21-03, 51-66-21-05 Fax: 91-11-51-66-21-04, 51-66-21-05  
e-mail: emcolin@bol.net.in



PODER

POWER OF ATTORNEY

To (nosotros), Panacea Biotech Ltd.

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

Nombrosamos a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales, temas comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre, domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facullo(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y recursos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

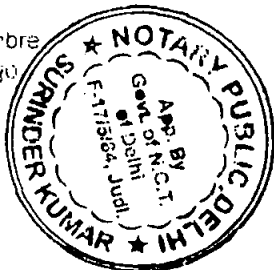
Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Piso 4 mis (nuestros) abogados en Bogotá, Colombia, con facultades para recibir, tramitar y/o designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de

Firma

Nombre  
Cargo



ATTESTED  
NOTARY PUBLIC  
DELHI (INDIA)

22 DEC 2007

I (We), Panacea Biotech Ltd.

domiciled in, B-1 Extn./A-27, Mohan Co-operative Industrial Estate, Mathura Road, New Delhi - 110 044 - INDIA.

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models, registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and/or address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks, caducity, cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

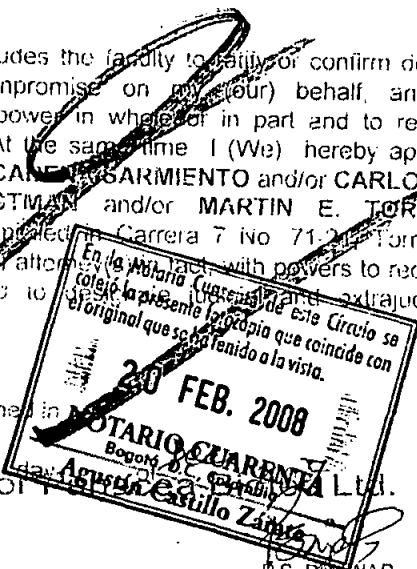
This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or CARLOS H. PALACIO EASTMAN and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Carrera 7 No. 71-21 Torre B, Piso 4, my (our) attorneys, with powers to receive, tramitar and/or designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Ante and signed in

this 20th

Signatures

Name  
Title



Intellectual Property & Legal Affairs

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí,

On this day of personally appeared before me, P. S. Panwar

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él (ella) es

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the **Manager** of **Intellectual Property and Legal Affairs**, of **Panacea Biotec Ltd. B-16, G.B. M.C.E., MATHURA ROAD, NEW DELHI-110044, INDIA**

de, Panacea Biotec Ltd.

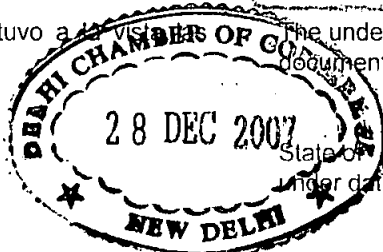
Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

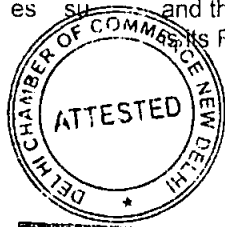
Estado de con fecha



State of DELHI  
Under date of 22.12.2007

y que quien confiere el presente poder es su representante

and that he (she) who grants the present power of attorney is Representative.



Notario Público (sello)

Public Notary (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL  
PERSONA NATURAL

NOTARIAL CERTIFICATE  
NATURAL PERSON

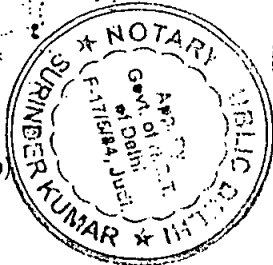
**(JASPREM SINGH)**  
Asstt. Secretary  
Delhi Chamber of Commerce  
New Delhi

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

On this day of personally appeared before me

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.



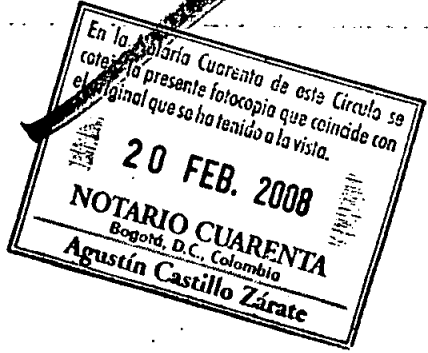
Notario Público (sello)

**ATTESTED**  
**NOTARY PUBLIC**  
**DELHI (INDIA)**

24 DEC 2007

LEGALIZACIÓN ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

LEGALIZATION BEFORE THE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.



RECEIVED



(Mr. G. H. HARSAPPA)  
Section Chief (OL)  
Section Chief (OL)  
Ministry of External Affairs, New Delhi

The Director of Public Relations / Secretary /  
Ministry of External Affairs, New Delhi  
Date: 28/01/2008

NO ASUME  
RESPONSABILIDAD  
DEL TEXTO

2008 JAN 28 P 12:15  
JEF DE LEGALIZACIONES  
BOGOTA D.C.

NOTARIO CUARENTA  
BOGOTA D.C. Colombia  
Aguilón Casullo Zarate

MINISTERIO DE  
RELACIONES  
EXTERIORES

COPIA PARA APARECE EN  
DOCUMENTO DESEMPENAR  
LAS FUNCIONES DE

OLYMPIA LEON DE SINGH  
Consulado de Colombia



CONSULADO DE COLOMBIA  
NUEVA DELHI  
No. 65/08  
El suscrito Consol de Colombia CERTIFICA  
que el señor *G. H. Harsappa*  
que autoriza el presente documento, ejerce  
legalmente en la fecha allí expresada las  
funciones de *Notario Cuarenta*  
y que la firma y sello que en el documento  
aparecen como suyos son los que usa y  
acostumbra en sus actos oficiales.  
El Consol no asume responsabilidad alguna  
por el contenido del documento.

PAGADO IMPORTE DE TAREAS US\$ 10  
PAGADO IMPORTE DE TAREAS US\$ 10