

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S

49
50

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00014726 00000001 Folios: 62
Fecha (ARD): 2000-05-19 16:58:58
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-**SANOFI -SYNTHELABO** .- Solicitud de Patente de Invención
para **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA LA**
ADMINISTRACION ORAL QUE COMPRENDEN UN
PRINCIPIO ACTIVO DE LA FAMILIA DE LAS BENZAMIDAS
ASI COMO POR LO MENOS UN PROMOTOR DE
ABSORCION".- Clase A61 .-Expediente número 00-014.726.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 1 de Marzo de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Copia autentica de la primera solicitud de patente presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud francesa número 9902680 del 4 de Marzo de 1999, junto con su traducción oficial, **correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;**

(2) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 256878 del 3 de Mayo de 2000.

(3) Traducción Oficial No.086/00, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 160945 del 9 de Mayo de 2000, correspondiente a dicho documento de traspaso.

REPUBLICA FRANCESA

INPI - INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada auténtica de una solicitud de título de propiedad industrial depositado en dicho Instituto.

Dado en Paris, el 28 de Febrero del año 2000.

Por el Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

El Jefe de División. Firma ilegible de Martine Planche.

Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Establecimiento Público Nacional creado por la ley No.51-444 del 19 de abril de 1951.
Sede: 26 bis, rue de Saint-Petersbourg, 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: (1) 42 93 59 30

SANOFI-Syn
00014.7/26
52 51

54
55

4. Inventores:

Los inventores son los solicitantes:

_____ SI X NO

Si la respuesta es NO, suministrar una designación por separado.

5. Reducción de la tasa de impuestos

_____ Solicitada por primera vez

_____ Solicitada antes de la solicitud: adjuntar copia de la declaración de admisión

6. Declaración de prioridad o solicitud de fecha de inscripción de una solicitud anterior

País de origen : (en blanco) Número : (en blanco)

Fecha de inscripción: (en blanco) Naturaleza de la solicitud : (en blanco)

7. Divisiones anteriores a la presente solicitud No. _____ fecha _____.

8. Firma del solicitante o de su apoderado. (Apellido y calidad de la persona quien firma la inscripción - No. de inscripción)

Firma de E. THOURET-LEMAÎTRE.

Firma del encargado de recibir: (en blanco)

Firma después del registro de la solicitud en el INPI: (ilegible).

55
56

INPI - Instituto de la Propiedad Industrial
División de Patentes.
26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: 42 93 59 30

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD

DESIGNACION DEL INVENTOR

(si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

No. de Registro nacional: 99 02680

Título de la invención:

Composiciones farmacéuticas que contienen una benzamida y al menos un promotor de absorción.

El suscrito: SYNTHELABO, 22, avenue Galilée - 92350 LE PLESSIS ROBINSON

señala como inventores (indicar apellido, nombres, dirección y subrayar el apellido Patronímico):

- DUFOUR Alain, 4, rue Mollien - 92100 Boulogne-Billancourt,
- ANDRÉ Frédéric, 14bis, rue du Clos de Massy - 92160 Antony,
- LEWIS Gareth, 39, avenue de Paris - 91410 Dourdan,
- CHARLIER Anne, 5, avenue du Général Détrie - 75007 Paris,
- JAUME Cécile, 4090 route de Gardanne, Quartier Turin - 13080 Luynes,
- GILLET Gérard, 49, rue Eugène Oudiné - 75013 Paris.

NOTA: Excepcionalmente, después del nombre del inventor puede figurar el nombre de la sociedad a la cual él pertenece (sociedad de pertenencia), cuando aquella es diferente de la sociedad solicitante o titular:

Fecha y firma del solicitante o del apoderado: Dado el 6 de Agosto de 1999. Firma de E.

THOURET-LEMAÎTRE.

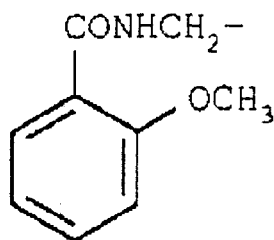
SG
57
P00000941

ES TRADUCCIÓN FIEL del Certificado de Utilidad de Patente de Invención registrado el 4 de marzo de 1999 en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial bajo el N° 99 02680.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL QUE INCLUYE UNA BENZAMIDA Y POR LO MENOS UN PROMOTOR DE ABSORCIÓN

La presente invención tiene por objeto composiciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden un principio activo de la familia de las benzamidas, así como por lo menos un promotor de absorción.

Las benzamidas son compuestos químicos cuya estructura comprende el siguiente motivo:



Estas benzamidas pueden ser administradas por vía oral. No obstante, la solicitante ha podido constatar que la administración por vía oral de ciertas benzamidas podía provocar una absorción del orden del 30 a 65%, correspondiente a una absorción incompleta. Se entiende aquí por el término "absorción", la fracción del principio activo que atraviesa la barrera intestinal.

Esta absorción incompleta puede ser el resultado de varios factores, entre los cuales pueden citarse: una baja solubilidad o una disolución muy lenta del principio activo; la inestabilidad del principio activo, ya sea en toda la longitud del tracto gastrointestinal o solamente en una de sus partes; la degradación enzimática en la mucosa del principio activo; la absorción lenta o incompleta del principio activo debida a una difusión pasiva lenta a través del intestino o, en el caso de un mecanismo activo, a una saturación del sistema de transporte.

Desde hace varios años se sabe que el fenómeno de la absorción intestinal es la resultante, para un tiempo determinado, de dos componentes que se oponen: la permeabilidad y el flujo secretorio que se definen como sigue, en el marco de la presente invención:

- la permeabilidad se define como la fracción de dosis del principio activo que ha atravesado la barrera intestinal en el sentido luz intestinal hacia el espacio intercelular y las células.
- el flujo secretorio se define como la fracción de dosis del principio activo que ha atravesado la barrera intestinal en sentido inverso.

Estos dos componentes son fenómenos complejos que dependen de las propiedades físico-químicas del principio activo, pero también del sistema de transporte específico a dicho principio.

activo.

La solicitante ha previsto mejorar la absorción de las benzamidas asociándolas con un promotor de absorción.

La invención consiste en una composición farmacéutica para la administración oral, que comprende un principio activo consistente en una benzamida o una sal farmacológicamente de esta benzamida y por lo menos un promotor de absorción.

De manera general, la composición de acuerdo con la invención permite disminuir las dosis administradas en benzamidas, por una dosis eficaz determinada. Esta composición permite también reducir el número de tomas cotidianas.

Además, debido a la mejor absorción del principio activo, la composición de acuerdo con la invención permite reducir la variabilidad interindividual de las tasas circulantes del principio activo, para una dosis determinada.

La solicitante estableció que las benzamidas son sustratos del sistema de eflujo activo P-glicoproteína. Este sistema de eflujo activo P-glicoproteína puede ser la causa, en ciertos principios activos, de una baja absorción intestinal, ya que contribuye a un flujo secretorio elevado. La P-glicoproteína (Pgp), implicada en el transporte de membrana, se sitúa sobre todo en la pared del intestino (epitelio con borde en cepillo). Tiene como función primordial impedir la penetración intracelular de sus sustratos rechazándolos al intestino. Estos sustratos están sometidos por lo tanto a un flujo secretorio

60 59

que les impide atravesar la mucosa intestinal y en consecuencia afecta su absorción.

Como promotor de absorción conviene cualquier tipo de sustancia que permita aumentar la permeabilidad y/o inhibir el flujo secretorio, pudiendo su acción limitarse a aumentar la permeabilidad o a disminuir el flujo secretorio, pudiendo también su acción ser mixta.

Entre otros, frente a la función del sistema de eflujo de la P-glicoproteína en la absorción de las benzamidas a través de la pared intestinal, los inhibidores de la P-glicoproteína pueden ser utilizados, en el marco de la presente invención, como promotores de absorción.

Entre los promotores de absorción útiles para las composiciones de la presente invención, pueden citarse los ésteres de sacarosa, en particular el estearato-palmitato de sacarosa, el monopalmitato de sacarosa tal como el Sucroester®15, el monoestearato de sacarosa; los ésteres alquilo de polioxietileno sorbitán, en particular el monooleato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 80) tal como el Tween® 80, el monolaurato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 20) y el monoestearato de polioxietileno sorbitán 20 (polisorbato 60); los aceites de ricino polietoxilados, hidrogenados o no, en particular los aceites de ricino hidrogenado polietoxilado-40 tal como el Cremophor® RH 40 y -60 tal como el Cremophor® RH 60; los aceites de ricino

61 60

polietoxilados, en particular el aceite de ricino polietoxilado-35 tal como el Cremophor® EL; el d- α -tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS); los poloxámeros, en particular el poloxamer 188 tal como el Lutrol® F68; el nonoxinol; el octoxinol; los glicéridos polietoxilados, en particular el Gélucire® 44/14 (Gattefossé); los terpenos, en particular el t-anetol, el carvacrol, el carvone, el 1-8-cineol, el eugenol, el d-limoneno, el L-mentol, la mentona, el terpineno y el timol y otros componentes de los aceites esenciales, en particular el carveol, el nerolidol o el linalol.

La invención conviene más particularmente a los principios activos que son la sulpirida, la amisulprida, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus enantiómeros y las sales de dichos enantiómeros.

Además de estas benzamidas, pueden aplicarse otras benzamidas en el marco de la presente invención, tales como la lintoprida, la bromoprida, la alizaprida y la R-zacoprida.

Ciertas benzamidas son útiles como principio activo de medicamentos destinados al tratamiento, sobre todo, de los trastornos del sistema nervioso central.

La invención conviene en especial para la amisulprida per se, es decir la 4-amino-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-5-(etilsulfonil)-2-metoxibenzamida, sus enantiómeros levogiro ((S) (-)-amisulprida) y dextrogiro ((R) (+)-amisulprida), mezclas

de estos enantiómeros, los tartratos de la amisulprida per se y de sus enantiómeros, así como mezclas de estos tartratos. El tartrato preferido es el D-(-)-tartrato de la (S)(-)-amisulprida, llamado de otra manera el [S-(R*,R*)]-2,3-dihidroxi-butandionato de la (S)-(-)-4-amino-N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-5-(etilsulfonil)-2-metoxibenzamida.

La amisulprida es un neuroléptico utilizado en el tratamiento de las psicosis, más particularmente en el tratamiento de las esquizofrenias paranoicas y productivas, de las psicosis delirantes agudas, así como en el tratamiento de los estados deficitarios de las esquizofrenias, de las evoluciones psicóticas residuales y de los estados de inhibición con desaceleración del movimiento.

La amisulprida también es útil en el tratamiento de la distimia, del autismo, de la discinesia tardía inducida por los neurolépticos, de la enfermedad de Gilles de la Tourette, de los síntomas maniacos o depresivos en los pacientes que sufren de psicosis maniaco-depresiva (PMD), de los impulsos delirantes agudos, de la migraña y de la toxicomanía.

De una manera general, las composiciones de acuerdo con la invención permiten aumentar la absorción de las benzamidas a través de las mucosas intestinales en por lo menos un 10%.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden ser aplicadas en cualquier formulación galénica.

Así, las composiciones de acuerdo con la invención pueden

tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, cápsulas, cápsulas gelatinosas, sobres, comprimidos, comprimidos efervescentes, comprimidos multicapas, etc., composiciones que pueden ser de liberación inmediata o modificada.

Para preparar un comprimido de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención, puede procederse a la compresión de gránulos que comprendan el principio activo, los excipientes usuales de tipo diluyentes, lubricantes, desagregantes, ligantes, etc. y uno o varios promotores de absorción.

Alternativamente, pueden colocarse estos gránulos en sobres o cápsulas.

Igualmente, a modo de ejemplo de formulaciones de liberación inmediata, pueden citarse las formulaciones galénicas descritas en la solicitud de patente WO 98/11881 a cuya enseñanza se refiere íntegramente la presente invención. Se trata de composiciones farmacéuticas destinadas a la vía oral, caracterizadas porque comprenden, además del principio activo, una fase lipófila. Estas composiciones farmacéuticas pueden tomar en particular la forma (1) de una solución lipídica, (2) de una emulsión o microemulsión y (3) de una mezcla autoemulsionable.

El o los promotores de absorción están por ejemplo integrados a estas composiciones farmacéuticas según una de las

siguientes alternativas:

- (1) En el caso de una solución lipídica o de una suspensión lipídica, el o los promotores de absorción están disueltos en el aceite o la mezcla lipídica.
- (2) En el caso de una emulsión o microemulsión, el o los promotores de absorción están disueltos en la fase aceitosa y forman parte de ésta. Pueden agregarse a los componentes aceitosos o agentes tensioactivos de la composición.
- (3) En el caso de una mezcla autoemulsionable, igualmente denominada pre-emulsión o pre-microemulsión, el o los promotores de absorción están disueltos en la mezcla autoemulsionable. Pueden agregarse a los componentes aceitosos o tensioactivos de la composición.

La asociación con una benzamida de un promotor de absorción de acuerdo con la invención, conviene también a las formas galénicas destinadas a una liberación modificada.

Pueden citarse las formulaciones galénicas descriptas en la solicitud de patente WO 98/47506, a cuya enseñanza se refiere íntegramente la presente invención, que convienen para las benzamidas o sus enantiómeros así como a sus sales, tal como se definió anteriormente. Se trata de composiciones farmacéuticas efervescentes de liberación modificada.

La inclusión de un promotor de absorción a este tipo de composiciones farmacéuticas puede ser considerada entonces por el simple agregado de una proporción en promotor de absorción

que no excede el 20% del total de los componentes de la mencionada composición. Alternativamente, el promotor de absorción puede ser incorporado en una fase distinta de la composición farmacéutica, por ejemplo en el caso de un comprimido, en una capa suplementaria.

A modo de composiciones de liberación prolongada que convienen para la aplicación de la presente invención, puede citarse también una cápsula compuesta por dos tipos de esferoides diferentes (i) y (ii), (i) que comprende el principio activo y (ii) que comprende un promotor de absorción. (i) y (ii) están revestidos de manera tal de controlar la difusión. Este revestimiento puede estar formado en particular por polímeros tales como la etilcelulosa, los copolímeros de metilmetacrilato tales como Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NE comercializado por Röhm Pharma. De manera ventajosa, el revestimiento de cada tipo de esferoide se elige de manera tal que las velocidades de liberación del principio activo y del promotor de absorción sean similares.

El revestimiento puede efectuarse según los métodos conocidos por el especialista, gracias a la utilización, por ejemplo, de un aparato de lecho de aire fluidizado (tal como el Glatt GPCG3) o de una turbina (tal como Accelacota).

De la misma manera, un comprimido bicapa de liberación prolongada está adaptado a la aplicación de las composiciones de acuerdo con la presente invención, donde una primera capa

65
66

contiene el principio activo y un excipiente que modifica la liberación y donde la segunda capa contiene el promotor de absorción y un excipiente que modifica la liberación, idéntico o diferente al de la primera capa. Este excipiente que modifica la liberación puede ser un polímero hidrófilo o un excipiente lipídico. Entre estos polímeros hidrófilos pueden citarse los derivados de la celulosa como la metilhidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa y sus sales tales como la carboximetilcelulosa sódica o la carboximetilcelulosa cálcica y, preferentemente, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropil metilcelulosa y las mezclas de hidroxipropilcelulosa y de hidroxipropilmetilcelulosa; los polisacáridos naturales como los alginatos, la goma de xantano, la goma de guar, la goma arábiga o la goma de algarroba; y los polímeros hidrófilos sintéticos como las polivinilpirrolidonas, los polímeros derivados de los ácidos acrílico y metilacrílico y sus sales tales como los poliacrilatos, en especial los comercializados bajo la marca Carbopol® o los polímeros de aminoácidos como las polilisininas. Entre estos excipientes lipídicos, pueden citarse el aceite de ricino hidrogenado, la cera de abejas, la cera de carnaúba, el trimiristato de glicerol, el trilaurato de glicerol, el triestearato de glicerol, el palmitato de cetilo y el behenato de glicerol. Convenientemente se elige una formulación que tienda hacia velocidades de liberación del principio activo y del promotor de absorción que puedan

acercarse.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden de 5 a 90% en peso de principio activo y de 5 a 80% en peso, preferentemente de 10 a 50% en peso de promotor de absorción. En el caso en que el principio activo es la amisulprida, la cantidad en equivalente amisulprida base, se sitúa entre 20 y 400 mg, preferentemente entre 100 y 400 mg. Por ejemplo, para la (S)(-)-amisulprida, la cantidad en equivalente (S)(-)-amisulprida base, se sitúa entre 10 y 400 mg, preferentemente entre 50 y 300 mg.

Para la sulpirida, la cantidad en equivalente sulpirida base se sitúa entre 50 y 500 mg, preferentemente entre 100 y 500 mg.

El efecto de diversos promotores de absorción sobre la absorción de la amisulprida y del D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida ha sido testeado sobre el siguiente modelo experimental:

Modelo experimental

La absorción de la amisulprida y del D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida ha sido estudiada por su paso transmembranario sobre el modelo Caco2-TC7. Esta cepa proviene de células intestinales colónicas humanas [Characterisation of newly isolated Caco2 clone (TC-7), as a model of transport processes and biotransformation of drugs. I. Caro and al., *International Journal of Pharmaceutics*, 116 (1995), 147-157].

La absorción es la resultante del flujo dirigido del intestino hacia la circulación sistémica y del flujo inverso eventual. El efecto de promotores de absorción fue medido con el modelo Caco2-TC7 mediante el aumento del paso transmembranario del costado apical hacia el costado basal, que representa el flujo normal de absorción, y la disminución del flujo basal hacia apical, testigo del flujo secretorio.

Resultados

Los promotores de absorción, indicados en la tabla 1 y 2 y testeados en la concentración de 0,16 mg/ml, aumentan la permeabilidad de la amisulprida y del D-(-)-tartrato de (S) (+)-amisulprida en el sentido apical hacia el basal de un factor 2 a 3 y disminuyen el flujo secretorio de un factor 3 a 4. La disminución del flujo secretorio es de un grado menor para el Sucroester® 15. Los resultados son similares para concentraciones de promotores 10 veces inferiores o superiores.

Tabla 1

Efectos de los promotores de absorción (0,16 mg/ml) sobre el transporte in vitro de la amisulprida (20 µM).

Las permeabilidades están relativizadas respecto del testigo y se expresan en porcentaje.

68
69

Promotores de absorción	transporte apical hacia basal	transporte basal hacia apical
Testigo	100	100
Gélucire® 44/14	287	37
Vitamina E TPGS	275	23
Sucroester® 15	355	61

Tabla 2

Efectos de los promotores de absorción (0,16 mg/ml) sobre el transporte in vitro del D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida (20 µM).

Los resultados están relativizados respecto del testigo y se expresan en porcentaje.

Promotores de absorción	transporte apical hacia basal	transporte basal hacia apical
Testigo	100	100
Vitamina E TPGS	190	25
Sucroester® 15	290	99

La figura 1 representa el perfil de disolución de una cápsula que contiene 140 mg de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida del ejemplo 3, con pH 2.

La figura 2 representa el perfil de disolución de una cápsula que contiene 200 mg de amisulprida del ejemplo 4, con

pH 2 y pH 7,5.

La figura 3 representa el perfil de disolución de una cápsula que contiene 140 mg de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida del ejemplo 5, con pH 2.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitar por ello su alcance.

Ejemplos

Ejemplo 1: gránulos de D-(-)tartrato de (S)(-)-amisulprida

Constituyentes	Contenido (%)	Contenido (mg)
D-(-)tartrato de (S)(-)-amisulprida	20,0	140,0
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹	3,0	21,0
Carboximetilcelulosa de sodio ²	4,0	28,0
Celulosa microcristalina ³	20,0	140,0
Lactosa 150 mesh	41,8	292,0
éster de sacarosa ⁴	10,0	70,0
Sílice coloidal	0,2	1,4
Estearato de magnesio	1,0	7,0
	100,0	700,0

¹ Pharmacoat[®] 606 comercializado por Shin-Etsu

² Primojel[®] comercializado por Avebe

³ Avicel[®] comercializado por FMC

⁴ Sucroester® 15 comercializado por Gattefossé

Se mezclan todos los componentes, salvo los 2 últimos componentes y la mitad de la carboximetilcelulosa de sodio, y se forman gránulos agregando agua. Se seca la mezcla obtenida a 55°C y se calibra (grilla de 0,8 mm). Luego se agrega el resto de la carboximetilcelulosa de sodio y se mezcla. Posteriormente se lubrica luego la mezcla agregando estearato de magnesio y sílice coloidal, mezclándolos en un mezclador Turbula®.

Luego pueden distribuirse los gránulos en sobre para una liberación inmediata.

Los mismos gránulos pueden ser distribuidos en cápsula para una dosis de 70 mg de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida (es decir 50 mg de (S)(-)-amisulprida base) para una liberación inmediata.

También pueden prepararse comprimidos para una liberación modificada, que contiene 70 mg de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida, por compresión con una máquina rotativa en formato 8R8.

Ejemplo 2: Comprimido efervescente de liberación modificada de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida.

71
#2

16

Constituyentes	Contenido (%)	Contenido (mg)
D-(-)tartrato de (S) (-)- amisulprida	26,13	140,00
Acido tartárico	8,68	46,50
Hidroxipropilmetilcelulosa ¹	28,29	151,55
Lactosa 150 mesh	12,91	69,14
éster de sacarosa ²	13,07	70,00
Bicarbonato de sodio	9,72	52,08
Sílice coloidal	0,20	1,07
Estearato de magnesio	1,00	5,36
	100,00	535,70

¹ Metolose® 90SH4000 comercializado por Shin-Etsu

² Sucroester® 15 comercializado por Gattefossé

Se mezcla el principio activo, el ácido tartárico, la hidroxipropilmetilcelulosa, la lactosa y el éster de sacarosa y se forman gránulos. Se secan los gránulos en la estufa a 55°C, se los calibra luego sobre una grilla de 0,8 mm. Se agrega el bicarbonato de sodio al granulado y se mezcla todo en el mezclador Turbula® durante 10 min. La sílice coloidal y el estearato de magnesio se agregan para lubricar el granulado. Se mezclan en Turbula® durante 10 min. Se comprime la mezcla en formato 11R11.

Ejemplo 3: Microemulsión de agua en aceite que contiene D-(-)-

17

tartrato de (S) (-)-amisulprida.

Constituyentes	Función	Cantidad	Cantidad
		en %	en mg
D-(-)tartrato de (S) (-)-amisulprida	Sustancia activa	21,88	140,00
Triglicéridos cáprico, caprílico ¹	Aceite	3,91	25,0
Polioxoil 40 aceite de ricino hidrogenado ²	promotor de absorción	46,88	300,0
Mono- y diglicéridos de ácidos cáprico, caprílico ³	tensioactivo	11,72	75,0
Agua purificada	Fase acuosa	15,63	100,0
Cápsula	Cubierta		
		100,0	640,0

¹ Captex® 355, comercializado por Abitec, EE.UU.

² Crémophor® RH40, comercializado por BASF

³ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

Se prepara la mezcla promotor de absorción/tensioactivo/aceite bajo agitación magnética. Se disuelve el D-(-)-tartrato de (S) (-)-amisulprida en la cantidad de agua que entra en la composición y se agrega la solución acuosa a la mezcla inicial bajo agitación, obteniéndose una mezcla pastosa.

73
~~74~~

Se agrega 0,64 g de esta mezcla a 250 ml de ácido clorhídrico 0,01 M a 37°C, agitada a 50 rpm. El tamaño de las gotitas se mide con un aparato láser Zetasizer® (Malvern Instruments): es igual a 19 nm.

Se mide el perfil de disolución de la formulación obtenida en 1000 ml de ácido clorhídrico 0,01 M utilizando el aparato de paletas giratorias descrito en la farmacopea europea. La agitación es de 50 rpm y la temperatura de 37°C. La cantidad de D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida disuelto se determina midiendo la densidad óptica de la solución a 254 nm. La disolución es rápida (Figura 1).

Ejemplo 4: Premicroemulsión que contiene amisulprida

Constituyentes	Función	Cantidad en %	Cantidad en mg
Amisulprida	Principio activo	40,0	200,0
Triglicéridos cáprico, caprílico ¹	Aceite	20,0	100,0
Polioxoil 40 aceite de ricino hidrogenado ²	promotor de absorción	32,0	160,0
Mono- y diglicéridos de ácidos cáprico, caprílico ³	tensioactivo	8,0	40,0
Cápsula	Cubierta		
		100,0	500,0

74
75

¹ Captex® 355, comercializado por Abitec, EE.UU.

² Crémophor® RH40, comercializado por BASF

³ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

Se prepara la mezcla promotor de absorción/tensioactivo/aceite bajo agitación magnética. Se agrega la amisulprida a la mezcla bajo agitación magnética de manera tal de poner el principio activo en suspensión.

Se agrega 1,2 g de la mezcla obtenida a 1000 ml de ácido clorhídrico 0,01 M a 37°C, agitada a 50 rpm. El tamaño de las gotitas se mide con un aparato láser Zetasizer® (Malvern Instruments): es igual a 36 nm.

Se mide el perfil de disolución de la formulación utilizando el aparato de paletas giratorias descrito en la farmacopea europea, siendo la agitación de 50 rpm. El medio de disolución es el ácido clorhídrico 0,01 M y un tampón fosfato pH 7,5, concentración 0,015 M. En ambos casos, se utiliza un volumen de ácido clorhídrico de 1000 ml. La cantidad de amisulprida disuelta se determina midiendo la densidad óptica de la solución a 254 nm. La disolución es rápida con ambos pH (Figura 2).

Ejemplo 5: Microemulsión agua en aceite que contiene D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida.

75
#6

20

Constituyentes	Función	Cantidad en %	Cantidad en mg
D-(-)tartrato de (S)(-)- amisulprida	Sustancia activa	12,28	140
Propilenglicol dicaprato, dicaprilato ¹	Aceite	17,54	300
TPGS ²	promotor de absorción	26,32	300
Mono- y diglicéridos de ácidos cáprico, caprílico ³	tensioactivo	26,32	200
Agua purificada	Fase acuosa	17,54	200
Cápsula	Cubierta		
		100,00	1140

¹ Captex® 200, comercializado por Abitec, EE.UU.

² TPGS® (d- α -tocoferol-polietilenglicol 1000 succinato),
comercializado por Eastman

³ Capmul® MCM, comercializado por Abitec, EE.UU.

Se prepara la mezcla promotor de absorción/
tensioactivo/aceite bajo agitación magnética. Se disuelve el
D-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida en la cantidad de agua
que entra en la composición y se agrega la solución acuosa a
la mezcla inicial bajo agitación magnética, obteniéndose un
líquido límpido.

Se agrega 1,14 g del líquido obtenido (sin cápsula) a 250

77 76

ml de ácido clorhídrico 0,01 M a 37°C, agitada a 50 rpm. El tamaño de las gotitas se mide con un aparato láser Nanosizer (Malvern Instruments): es igual a 75 nm.

Se mide el perfil de disolución a partir de 1,14 g de la formulación obtenida en el ácido clorhídrico. El método utilizado es el mismo que el del ejemplo 5, excepto en la corrección realizada en los excipientes, tal como se describe en la farmacopea estadounidense. La disolución es muy rápida (Figura 3).

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración oral, caracterizada porque comprende un principio activo de la familia de las benzamidas, así como por lo menos un promotor de absorción.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el principio activo se selecciona entre la amisulprida, la sulpirida, la lintoprida, la bromoprida, la alizaprida, la R-zacoprida, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables y las sales farmacéuticamente aceptables de enantiómeros.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el principio activo es la amisulprida.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el principio activo es

la (S)(-)-amisulprida.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el principio activo es el (D)-(-)-tartrato de (S)(-)-amisulprida.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el promotor de absorción se selecciona entre los ésteres de sacarosa, los ésteres alquilo de polioxietileno sorbitán, los aceites de ricino polietoxilados, hidrogenados o no, el d- α -tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS), los poloxámeros, el nonoxinol, el octoxinol, los glicéridos polietoxilados, los terpenos, el carveol, el nerolidol o el linalol.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque se presenta en forma de una solución, de una suspensión, de una emulsión, de una microemulsión, de una cápsula, de una cápsula de gelatina, de un sobre, de un comprimido, de un comprimido efervescente o de un comprimido multicapa, composiciones que pueden ser de liberación inmediata o modificada.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 28 FEV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

cerfa

N° 55-1328

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

8079

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 040399
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 02680
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75
DATE DE DÉPÔT 04 MARS 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE
Madame Elisabeth THOURET-LEMAITRE
SYNTHELABO
Département Brevets
22 avenue Galilée
92350 LE PLESSIS ROBINSON

n° du pouvoir permanent PG 5811 références du correspondant ETL/ct téléphone 0145375507

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire
☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen
demande initiale
☐ brevet d'invention ☐ certificat d'utilité n°

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Compositions pharmaceutiques comprenant un benzamide et au moins un promoteur d'absorption

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SYNTHELABO

Forme juridique

Société anonyme

Nationalité (s) française

Adresse (s) complète (s)

22 avenue Galilée

92350 LE PLESSIS ROBINSON

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire)

Elisabeth Thourêt Lemaître
E. THOURET-LEMAITRE

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

[Signature]



DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL
99 02680

TITRE DE L'INVENTION :

Compositions pharmaceutiques comprenant un benzamide et au moins un promoteur d'absorption

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SYNTHELABO

22 avenue Galilée
92350 LE PLESSIS ROBINSON

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- DUFOUR Alain 4 rue Mollien
 92100 Boulogne-Billancourt
- ANDRE Frédéric 14bis rue du Clos de Massy
 92160 Antony
- LEWIS Gareth 39 avenue de Paris
 91410 Dourdan
- CHARLIER Anne 5 avenue du Général Détrie
 75007 Paris
- JAUME Cécile 4090 route de Gardanne, Quatier Turin
 13080 Luynes
- GILLET Gérard 49 rue Eugène Oudiné
 75013 Paris

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire 6 août 1999

Michel Thouré Lemaître

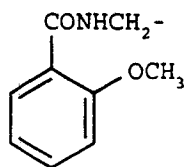
E. THOURET LEMAITRE

8480

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR L'ADMINISTRATION ORALE
COMPRENANT UN BENZAMIDE ET AU MOINS UN PROMOTEUR
D'ABSORPTION

5 La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques pour l'administration orale comprenant un principe actif de la famille des benzamides ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption.

10 Les benzamides sont des composés chimiques dont la structure comprend le motif suivant :



15

Ces benzamides peuvent être administrés par voie orale. Toutefois la demanderesse a pu constater que l'administration par voie orale de certains benzamides
20 pouvait conduire à une absorption de l'ordre de 30 à 65%, correspondant à une absorption incomplète. On entend ici par le terme "absorption", la fraction du principe actif qui franchit la barrière intestinale.

25 Cette absorption incomplète peut être le résultat de plusieurs facteurs parmi lesquels on peut citer : une faible solubilité ou une dissolution très lente du principe actif ; l'instabilité du principe actif, soit sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal, soit dans une de ses
30 parties seulement ; la dégradation enzymatique dans la muqueuse du principe actif ; l'absorption lente ou incomplète du principe actif en raison d'une diffusion passive lente à travers l'intestin ou, dans le cas d'un mécanisme actif, d'une saturation du système de transport.

35

Depuis quelques années il est connu que le phénomène de l'absorption intestinale est la résultante, pour un temps donné, de deux composantes qui s'opposent : la perméabilité et le flux sécrétoire qui se définissent comme suit dans le

cadre de la présente invention :

- la perméabilité se définit comme étant la fraction de dose du principe actif ayant franchi la barrière intestinale dans le sens lumière intestinale vers l'espace
5 intercellulaire et les cellules.

- le flux sécrétoire se définit comme étant la fraction de dose du principe actif ayant franchi la barrière intestinale dans le sens inverse.

10 Ces deux composantes sont des phénomènes complexes qui dépendent des propriétés physico-chimiques du principe actif, mais aussi du système de transport spécifique à ce principe actif.

15 La demanderesse a envisagé d'améliorer l'absorption des benzamides en les associant avec un promoteur d'absorption.

L'invention consiste en une composition pharmaceutique pour l'administration orale comprenant un principe actif
20 consistant en un benzamide ou un sel pharmacologiquement de ce benzamide et au moins un promoteur d'absorption.

D'une façon générale, la composition selon l'invention permet de diminuer les doses administrées en benzamides,
25 pour une dose efficace donnée. Cette composition permet également de réduire le nombre de prises quotidiennes.

En outre, du fait de la meilleure absorption du principe actif, la composition selon l'invention permet de réduire
30 la variabilité interindividuelle des taux circulants du principe actif, pour une dose donnée.

La demanderesse a établi que les benzamides sont des substrats du système d'efflux actif P-glycoprotéine.
35 Ce système d'efflux actif P-glycoprotéine peut être à l'origine, pour certains principes actifs, d'une faible absorption intestinale, car contribuant à un flux sécrétoire élevé. La P-glycoprotéine (Pgp), impliquée dans le transport membranaire, se situe notamment dans la paroi

de l'intestin (épithélium avec bordure en brosse). Elle a notamment pour rôle d'empêcher la pénétration intracellulaire de ses substrats en les rejetant dans l'intestin. Ces substrats sont donc soumis à un flux
5 sécrétoire qui les empêche de traverser la muqueuse intestinale et par conséquent affecte leur absorption.

A titre de promoteur d'absorption convient toute substance permettant d'augmenter la perméabilité et/ou d'inhiber le
10 flux sécrétoire, son action pouvant se limiter à augmenter la perméabilité ou à diminuer le flux sécrétoire ou bien son action pouvant être mixte.

Entre autres, au vu du rôle du système d'efflux de la
15 P-glycoprotéine dans l'absorption des benzamides à travers la paroi intestinale, les inhibiteurs de la P-glycoprotéine peuvent être utilisés, dans le cadre de la présente invention, comme promoteurs d'absorption.

20 Parmi les promoteurs d'absorption utiles pour les compositions de la présente invention, on peut citer les esters de saccharose en particulier le stéarate-palmitate de saccharose, le monopalmitate de saccharose tel que le Sucroester[®] 15, le monostéarate de saccharose ; les esters
25 alkyles de polyoxyéthylène sorbitan, en particulier le monooléate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 80) tel que le Tween[®] 80, le monolaurate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 20) et le monostéarate de polyoxyéthylène sorbitan 20 (polysorbate 60) ; les huiles
30 de ricin polyéthoxylées, hydrogénées ou non, en particulier les huiles de ricin hydrogénée polyéthoxylée-40 tel que le Cremophor[®] RH 40 et -60 tel que le Cremophor[®] RH 60 ; les huiles de ricin polyéthoxylées, en particulier l'huile de ricin polyéthoxylée-35 tel que le Cremophor[®] EL ; le
35 d- α -tocophérol polyéthylène glycol succinate (TPGS) ; les poloxamères, en particulier le poloxamer 188 tel que le Lutrol[®] F68 ; le nonoxynol ; l'octoxynol ; les glycérides polyéthoxylés, en particulier le Gélucire[®] 44/14 (Gattefossé) ; les terpènes, en particulier le t-anethole,

le carvacrol, le carvone, le 1-8-cineol, l'eugénol, le d-limonène, le L-menthol, la menthone, le terpinène et le thymol et d'autres composantes des huiles essentielles, en particulier le carveol, le nerolidol et le linalool.

5

L'invention convient plus particulièrement aux principes actifs qui sont le sulpiride, l'amisulpride, leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs énantiomères et les sels de ces énantiomères.

- 10 Outre ces benzamides, d'autres benzamides peuvent être mis en oeuvre dans le cadre de la présente invention tels que le lintopride, le bromopride, l'alizapride et le R-zacopride.

- Certains benzamides sont utiles comme principe actif de
15 médicaments destinés au traitement, notamment, des troubles du système nerveux central.

- L'invention convient tout particulièrement pour l'amisulpride *per se*, c'est à dire le 4-amino-N-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide, ses énantiomères lévogyre ((S)(-)-amisulpride) et dextrogyre ((R)(+)-amisulpride), des mélanges de ces énantiomères, les tartrates de l'amisulpride *per se* et de ses énantiomères, ainsi que des
25 mélanges de ces tartrates. Le tartrate préféré est le D-(-)-tartrate du (S)(-)-amisulpride, autrement dit le [S-(R*,R*)]-2,3-dihydroxybutanedioate du (S)(-)-4-amino-N-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide.

- 30 L'amisulpride est un neuroleptique utilisé dans le traitement des psychoses, plus particulièrement dans le traitement des schizophrénies paranoïdes et productives, des psychoses délirantes aiguës, ainsi que dans le traitement des états déficitaires des schizophrénies, des
35 évolutions psychotiques résiduelles et des états d'inhibition avec ralentissement.

L'amisulpride est également utile dans le traitement de la dysthymie, de l'autisme, de la dyskinésie tardive induite par les neuroleptiques, de la maladie de Gilles de la

Tourette, des symptômes maniaques ou dépressifs chez les patients souffrant de psychose maniaco-dépressive (PMD), des bouffées délirantes aiguës, de la migraine et de la toxicomanie.

5

D'une façon générale, les compositions selon l'invention permettent d'augmenter l'absorption des benzamides à travers les muqueuses intestinales d'au moins 10%.

- 10 Les compositions selon l'invention peuvent être mises en oeuvre dans toute formulation galénique.
- Ainsi, les compositions selon l'invention peuvent prendre la forme de solutions, suspensions, émulsions, microémulsions, capsules, gélules, sachets, comprimés,
- 15 comprimés effervescents, comprimés multicouches etc, ces compositions pouvant être à libération immédiate ou modifiée.

- Pour préparer un comprimé à libération immédiate selon la
- 20 présente invention, on peut procéder à la compression de granulés comprenant le principe actif, les excipients usuels de type diluants, lubrifiants, désagregants, liants etc et un ou plusieurs promoteurs d'absorption.
- Alternativement, on peut placer ces granulés dans des
- 25 sachets ou gélules.

- Egalement à titre d'exemple de formulations à libération immédiate on peut citer les formulations galéniques décrites dans la demande de brevet WO 98/11881 dont
- 30 l'enseignement est intégralement rapporté dans la présente invention, qui conviennent pour l'amisulpride, un de ses énantiomères ou leurs sels. Il s'agit des compositions pharmaceutiques destinées à la voie orale, caractérisées en ce qu'elles comprennent outre le principe actif, une phase
- 35 lipophile. Ces compositions pharmaceutiques peuvent notamment prendre la forme (1) d'une solution lipidique, (2) d'une émulsion ou microémulsion et (3) d'un mélange auto-émulsionnable.

Le ou les promoteurs d'absorption sont alors par exemple

intégrés à ces compositions pharmaceutiques selon l'une des alternatives suivantes :

(1) Dans le cas d'une solution lipidique ou d'une
5 suspension lipidique, le ou les promoteurs d'absorption sont dissous dans l'huile ou le mélange lipidique.

(2) Dans le cas d'une émulsion ou microémulsion, le ou les
10 promoteurs d'absorption sont dissous dans la phase huileuse et font partie de la phase huileuse. Ils peuvent s'ajouter aux composants huileux ou tensioactifs de la composition.

(3) Dans le cas d'un mélange auto-émulsionnable également
15 appelé pré-émulsion ou pré-microémulsion, le ou les promoteurs d'absorption sont dissous dans le mélange auto-émulsionnable. Ils peuvent s'ajouter aux composants huileux ou tensioactifs de la composition.

L'association à un benzamide d'un promoteur d'absorption
20 selon la présente invention convient aussi aux formes galéniques destinées à une libération modifiée.

On peut citer les formulations galéniques décrites dans la
demande de brevet WO 98/47506 dont l'enseignement est
25 intégralement rapporté dans la présente invention qui conviennent pour les benzamides ou leurs énantiomères ainsi que leurs sels, tels que définis plus haut. Il s'agit de compositions pharmaceutiques effervescentes à libération modifiée.

30 L'inclusion d'un promoteur d'absorption à ce type de compositions pharmaceutiques peut alors être envisagée par le simple ajout d'une proportion en promoteur d'absorption n'excédant pas 20% du total des composants de ladite composition. Alternativement, le promoteur d'absorption
35 peut être incorporé dans une phase distincte de la composition pharmaceutique, par exemple dans le cas d'un comprimé, dans une couche supplémentaire.

A titre de compositions à libération prolongées convenant

pour la mise en oeuvre de la présente invention, on peut aussi citer une gélule composée de deux types de sphéroïdes différents (i) et (ii), (i) comprenant le principe actif et (ii) comprenant un promoteur d'absorption. (i) et (ii) sont enrobés de façon à contrôler la diffusion. Cet enrobage peut notamment être formé de polymères tels que l'éthylcellulose, les copolymères de méthylméthacrylate tels que Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® NE commercialisé par Röhm Pharma. De façon avantageuse, l'enrobage de chaque type de sphéroïde est choisi de telle sorte que les vitesses de libération du principe actif et du promoteur d'absorption soient similaires. L'enrobage peut être effectué selon les méthodes connues de l'homme du métier, grâce à l'utilisation, par exemple, d'un appareil à lit d'air fluidisé (tel que Glatt GPCG3) ou d'une turbine (telle que Accelacota).

De la même façon, un comprimé bicouche à libération prolongée est adapté à la mise en oeuvre des compositions selon la présente invention, où une première couche comprend le principe actif et un excipient modifiant la libération et où la deuxième couche comprend le promoteur d'absorption et un excipient modifiant la libération, identique ou différent de celui de la première couche. Cet excipient modifiant la libération peut être un polymère hydrophile ou un excipient lipidique. Parmi ces polymères hydrophiles on peut citer les dérivés de la cellulose comme la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels que la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, et préférablement, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et les mélanges d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose ; les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube ; et les polymères hydrophiles synthétiques comme les polyvinylpyrrolidones, les polymères dérivés des acides acrylique et méthylacrylique et leurs sels tels que les polyacrylates, notamment ceux commercialisés sous la marque

Carbopol[®] ou les polymères d'acides aminés comme les polylysines. Parmi ces excipients lipidiques on peut citer l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyrystate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le palmitate de cétyle et le béhénate de glycérol. Avantageusement on choisit une formulation qui tende vers des vitesses de libération du principe actif et du promoteur d'absorption approchantes.

10

Les compositions selon l'invention comprennent de 5 à 90% en poids de principe actif et de 5 à 80% en poids, de préférence de 10 à 50% en poids de promoteur d'absorption. Dans le cas où le principe actif est l'amisulpride, la quantité en équivalent amisulpride base, se situe entre 20 et 400 mg, de préférence entre 100 et 400 mg.

15

Par exemple, pour le (S)(-)-amisulpride, la quantité en équivalent (S)(-)-amisulpride base, se situe entre 10 et 400 mg, de préférence entre 50 et 300 mg.

20

Pour le sulpiride, la quantité en équivalent sulpiride base se situe entre 50 et 500 mg, de préférence entre 100 et 500 mg.

25

L'effet de divers promoteurs d'absorption sur l'absorption de l'amisulpride et du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride a été testé sur le modèle expérimental suivant :

Modèle expérimental

30

L'absorption de l'amisulpride et du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride a été étudiée par leur passage transmembranaire sur le modèle Caco2-TC7. Cette lignée provient de cellules intestinales coloniques humaines [Characterisation of newly isolated Caco2 clone (TC-7), as a model of transport processes and biotransformation of drugs. I. Caro and al, *International Journal of Pharmaceutics*, 116 (1995), 147-157]

35

L'absorption est la résultante du flux dirigé de l'intestin vers la circulation systémique et du flux inverse éventuel.

8584

L'effet de promoteurs d'absorption a été mesuré avec le modèle Caco2-TC7 par l'augmentation du passage transmembranaire du côté apical vers le côté basal, représentant le flux normal d'absorption, et la diminution du flux basal vers apical, témoin du flux sécrétoire.

Résultats

Les promoteurs d'absorption, indiqués dans le tableau 1 et 2 et testés à la concentration de 0,16 mg/ml, augmentent la perméabilité de l'amisulpride et du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride dans le sens apical vers basal d'un facteur 2 à 3 et diminuent le flux sécrétoire d'un facteur 3 à 4. La diminution du flux sécrétoire est d'un degré moindre pour le Sucroester[®] 15. Les résultats sont similaires pour des concentrations de promoteurs 10 fois inférieures ou supérieures.

Tableau 1

Effets des promoteurs d'absorption (0,16 mg/ml) sur le transport in vitro de l'amisulpride (20 μ M)

Les perméabilités sont relativisées par rapport au témoin et exprimées en pourcentage.

Promoteurs d'absorption	transport apical vers basal	transport basal vers apical
Témoin	100	100
Gélucire [®] 44/14	287	37
Vitamine E TPGS	275	23
Sucroester [®] 15	355	61

Tableau 2

Effets des promoteurs d'absorption (0,16 mg/ml) sur le transport in vitro du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride (20 μ M)

Les résultats sont relativisés par rapport au témoin et exprimés en pourcentage.

	Promoteurs d'absorption	transport apical vers basal	transport basal vers apical
	Témoin	100	100
	Vitamine E TPGS	190	25
5	Sucroester [®] 15	290	99

10 La figure 1 représente le profil de dissolution d'une gélule contenant 140 mg de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride de l'exemple 3, à pH 2.

La figure 2 représente le profil de dissolution d'une
15 gélule contenant 200 mg d'amisulpride de l'exemple 4, à pH 2 et pH 7,5.

La figure 3 représente le profil de dissolution d'une gélule contenant 140 mg de D-(-)-tartrate de
20 (S)(-)-amisulpride de l'exemple 5, à pH 2.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans en limiter la portée.

8/6 85

Exemples

Exemple 1 : granulés de D-(-)-tartrate de

5 (S)(-)-amisulpride

	Constituants	Contenu	Contenu
		(%)	(mg)
	D-(-)-Tartrate de (S)(-)-amisulpride	20,0	140,0
10	Hydroxypropylméthylcellulose ¹	3,0	21,0
	Carboxyméthylcellulose de sodium ²	4,0	28,0
	Cellulose microcristalline ³	20,0	140,0
	Lactose 150 mesh	41,8	292,0
	ester de saccharose ⁴	10,0	70,0
15	Silice colloïdale	0,2	1,4
	Stéarate de magnésium	1,0	7,0
		100,0	700,0

¹ Pharmacoat[®] 606 commercialisé par Shin-Etsu

20 ² Primojel[®] commercialisé par Avebe

³ Avicel[®] commercialisé par FMC

⁴ Sucroester[®] 15 commercialisé par Gattefossé

On mélange tous les composants sauf les 2 derniers

25 composants et la moitié de la carboxyméthylcellulose de sodium et forme des granulés par addition d'eau. On sèche le mélange obtenu à 55°C, et le calibre (0,8 mm grille). On ajoute le reste de la carboxyméthylcellulose de sodium et mélange. On lubrifie ensuite le mélange par l'addition du

30 stéarate de magnésium et de la silice colloïdale en mélangeant dans un mélangeur Turbula[®].

On peut ensuite répartir les granulés en sachet pour une libération immédiate.

Les mêmes granulés peuvent être répartis en gélule pour une

35 dose de 70 mg de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride (c'est à dire 50 mg de (S)(-)-amisulpride base) pour une

libération immédiate.

On peut encore préparer des comprimés pour une libération modifiée, contenant 70 mg de D-(-)-tartrate de

(S)(-)-amisulpride, par compression avec une machine

5 rotative en format 8R8.

Exemple 2 : Comprimé effervescent à libération modifiée de D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride

10	Constituants	Contenu	Contenu
		(%)	(mg)
	D-(-)-Tartrate de	26,13	140,00
	(S)(-)-amisulpride		
	Acide tartrique	8,68	46,50
	Hydroxypropylméthylcellulose ¹	28,29	151,55
15	Lactose 150 mesh	12,91	69,14
	ester de saccharose ²	13,07	70,00
	Bicarbonate de sodium	9,72	52,08
	Silice colloïdale	0,20	1,07
	Stéarate de magnésium	1,00	5,36
20		100,00	535,70

¹ Metolose[®] 90SH4000 commercialisé par Shin-Etsu

² Sucroester[®] 15 commercialisé par Gattefossé

25 On mélange le principe actif, l'acide tartrique, l'hydroxypropylméthylcellulose, le lactose et l'ester de saccharose et forme des granulés. On sèche les granulés à l'étuve à 55°C, on les calibre ensuite sur une grille de 0,8 mm. On ajoute le bicarbonate de sodium au granulé et

30 mélange le tout au mélangeur Turbula[®] pendant 10 min. La silice colloïdale et le stéarate de magnésium sont ajoutés, pour lubrifier le granulé. Ils sont mélangés en Turbula[®] pendant 10 min. Le mélange est comprimé en format 11R11.

Exemple 3 : Microémulsion eau dans l'huile contenant du
D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride

	Constituants	Fonction	Quantité	Quantité
			en %	en mg
5	D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride	Substance active	21,88	140,0
	Triglycérides caprique, caprylique ¹	Huile	3,91	25,0
	Polyoxoyl 40 huile de	promoteur	46,88	300,0
10	ricin hydrogénée ²	d'absorption		
	Mono- et di-glycérides d'acides caprique, caprilique ³	tensioactif	11,72	75,0
	Eau purifiée	Phase aqueuse	15,63	100,0
15	Gélule	Enveloppe		
			100,0	640,0

¹ Captex[®] 355, commercialisé par Abitec, USA

² Crémophor[®] RH40, commercialisé par BASF

20 ³ Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

On prépare le mélange promoteur d'absorption / tensioactif / huile sous agitation magnétique. On dissout le D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride dans la quantité d'eau entrant dans la composition, et ajoute la solution aqueuse au mélange initial sous agitation. Le mélange obtenu est pâteux.

On ajoute 0,64 g de ce mélange à 250 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M à 37°C, agité à 50 tpm. La taille des gouttelettes est mesurée par un appareil laser Zetasizer[®] (Malvern Instruments) : Elle est égale à 19 nm.

On mesure le profil de dissolution de la formulation obtenue dans 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M en utilisant l'appareil à palettes tournantes décrit dans la pharmacopée européenne. L'agitation est de 50 tpm et la température de 37°C. La quantité de D-(-)-tartrate de

(S) (-)-amisulpride dissous est déterminée par mesure de la densité optique de la solution à 254 nm. La dissolution est rapide (figure 1).

5 Exemple 4 : Pré-microémulsion contenant de l'amisulpride

	Constituants	Fonction	Quantité	Quantité
			en %	en mg
	Amisulpride	Principe actif	40,0	200,0
10	Triglycérides caprique, caprylique ¹	Huile	20,0	100,0
	Polyoxoyl 40 huile de ricin hydrogéné ²	promoteur d'absorption	32,0	160,0
15	Mono et di-glycérides d'acide caprique, caprilique ³	tensioactif	8,0	40,0
	Gélule	Enveloppe		
			100,0	500,0

¹ Captex[®] 355, commercialisé par Abitec, USA

20 ² Crémophor[®] RH40, commercialisé par BASF

³ Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

On prépare le mélange promoteur d'absorption / tensioactif / huile sous agitation magnétique. On ajoute l'amisulpride
25 au mélange sous agitation magnétique de façon à mettre le principe actif en suspension.

On ajoute 1,2 g du mélange obtenu à 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M à 37°C, agité à 50 tpm. La taille des
30 gouttelettes a été mesuré par un appareil laser Zetasizer[®] (Malvern Instruments) : elle est égale à 36 nm.

Le profil de dissolution de la formulation à été mesuré utilisant l'appareil à palettes tournantes décrit dans la
35 pharmacopée européenne, l'agitation étant de 50 tpm. Le milieu de dissolution est l'acide chlorhydrique 0,01 M et un tampon phosphate pH 7,5, concentration 0,015 M. Dans les

087

deux cas, on utilise un volume d'acide chlorhydrique de 1000 ml. La quantité d'amisulpride dissous est déterminée par mesure de la densité optique de la solution à 254 nm. La dissolution est rapide aux deux pH (figure 2).

5

Exemple 5 : Microémulsion eau dans l'huile contenant du D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride

	Constituants	Fonction	Quantités	Quantités
			en %	en mg
10	D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride	Substance active	12,28	140
	Propylène glycol dicaprate, dicaprylate ¹	Huile	17,54	300
	TPGS ²	promoteur d'absorption	26,32	300
15	Mono et di-glycérides d'acide caprique, caprilique ³	tensioactif	26,32	200
	Eau purifiée	Phase aqueuse	17,54	200
	Gélule	Enveloppe		
20			100,00	1140

¹ Captex[®] 200, commercialisé par Abitec, USA

² TPGS (d- α -tocophérol-polyéthylèneglycol 1000 succinate), commercialisé par Eastman

25 ³ Capmul[®] MCM, commercialisé par Abitec, USA

On prépare le mélange promoteur d'absorption / tensioactif / huile sous agitation magnétique. On dissout le D-(-)-tartrate de (S)(-)-amisulpride dans la quantité d'eau entrant dans la composition, et ajoute la solution aqueuse au mélange initial sous agitation magnétique. Un liquide limpide est obtenu.

On ajoute 1,14 g du liquide obtenu (sans capsule) à 250 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M à 37°C, agité à 50 tpm. La taille des gouttelettes a été mesuré par un appareil laser Nanosizer (Malvern Instruments) : Elle est égale à 75 nm.

On mesure le profil de dissolution à partir de 1,14 g de la formulation obtenue dans de l'acide chlorhydrique. La méthode utilisée est la même que celle de l'exemple 5, à l'exception de la correction effectuée sur les excipients
5 tel que décrit dans la pharmacopée américaine. La dissolution est très rapide (figure 3).

Revendications

1. Composition pharmaceutique pour l'administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend un principe actif de la famille des benzamides ainsi qu'au moins un promoteur d'absorption.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est choisi parmi l'amisulpride, le sulpiride, le lintopride, le bromopride, l'alizapride, le R-zacopride, leurs énantiomères, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les sels pharmaceutiquement acceptables d'énantiomères.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le principe actif est l'amisulpride.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le principe actif est le (S) (-)-amisulpride.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le principe actif est le D-(-)-tartrate de (S) (-)-amisulpride.
6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le promoteur d'absorption est choisi parmi les esters de saccharose, les esters alkyles de polyoxyéthylène sorbitan, les huiles de ricin polyéthoxylées, hydrogénées ou non, le d- α -tocophérol polyéthylène glycol succinate (TPGS), les poloxamères, le nonoxynol, l'octoxynol, les glycérides polyéthoxylés, les terpènes, le carveol, le nerolidol ou le linalool.
7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution, d'une suspension, d'une émulsion, d'une microémulsion, d'une capsule, d'une gélule, d'un sachet, d'un comprimé, d'un comprimé

Sanofi
S46527
89
AT

TRADUCCION OFICIAL No. 086/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTÁ ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 06 DE MAYO DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de traspaso conferido en inglés y en español por **ANDRÉ Frédéric, CHARLIER Anne, DUFOUR Alain, GILLET Gérard, JAUME Cécile, LEWIS Gareth**, domiciliados respectivamente en 14bis, rue du clos de Massy, 92160 ANTONY; 5, avenue du General DIÉTRIE, 75007 PARIS; 4, rue Mollien, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT; 49, rue Eugène Oudiné, 75013 PARIS; 4090 route de Gardanne, Quartier Turin, 13080 LUYNES; 39, avenue de Paris, 91410 DOURDAN, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de "Composiciones farmacéuticas de administración oral que contienen una benzamida y al menos un promotor de absorción". Declaran asimismo ceder y transferir sin reserva ni limitación a la sociedad **SANOFI-SYNTHELABO**, sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en 174, Avenue de France, 75013, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención, y que la sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Firma ilegible de la Señora JAUME Cécile.

Legalización de la firma de Señora JAUME Cécile por Dominique Perinne, Notario en Paris (8), 4, rue de Berri. Firma ilegible del Notario.

Sello: Dominique Perinne - Notario asociado en Paris - Corte de Apelación - República francesa.

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

086/00

92 98

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Agnès Bedin.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 03 de Abril del año 2000, bajo el No.023305 - República Francesa 010.

EN ESPAÑOL. Legalización de la firma de Agnès Bedin por el Consulado General de Colombia en Paris, el 18 de Abril del año 2000 bajo el No. 1500. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.\$22.00). Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro Borda Rojas.

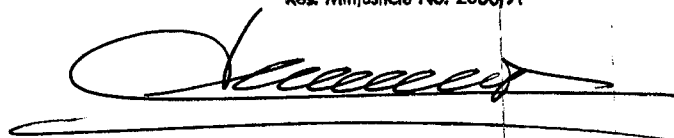
Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 256878 del 03 de Mayo del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 086/00.
Traductor: Jean-Jacques Turpin.
Santafé de Bogotá, D.C., 06 de Mayo del año 2000.

086/00

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Leon J
160945

Tospp
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO SE EMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Mujer
2000 MAY -9/ A 9:41

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

43

ASSIGNMENT

The undersigned

- (1) ANDRE Frédéric
- (2) CHARLIER Anne
- (3) DUFOUR Alain
- (4) GILLET Gérard
- (5) JAUME Cécile
- (6) LEWIS Gareth

Domiciled in

- (1) 14 bis rue du clos de Massy
92160 ANTONY
- (2) 5 avenue du Général Diétrie
75007 PARIS
- (3) 4 rue Mollien
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
- (4) 49 rue Eugène Oudiné
75013 PARIS
- (5) 4090 Route de Gardanne, Quartier Turin
13080 LUYNES
- (6) 39 Avenue de Paris
91410 DOURDAN

Hereby state under oath to be the sole and true inventor of

Pharmaceutical compositions for oral administration comprising a benzamide and at least one absorption promotor

State as well that they assign without reservation or limitation, in favor of SANOFI-SYNTHELABO

A corporation organized and existing under the laws of France

Domiciled in
174, Avenue de France
75013 Paris
France

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

Me Dominique PERINNE,
Notaire à PARIS (8^e),
4, rue de Berri,
Certifie la signature...
apposée... ci contre
de M. JAUME
Le

DUFOUR Alain

MINISTRE
DES AFFAIRES
ÉTRANGÈRES
STE 5

Abajo firmado

-3 AVR 2000 PARIS CHAILLET

- (1) ANDRE Frédéric
- (2) CHARLIER Anne
- (3) DUFOUR Alain
- (4) GILLET Gérard
- (5) JAUME Cécile
- (6) LEWIS Gareth

Domiciliado en

- (1) 14 bis rue du clos de Massy
92160 ANTONY
- (2) 5 avenue du Général Diétrie
75007 PARIS
- (3) 4 rue Mollien
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
- (4) 49 rue Eugene Oudiné
75013 PARIS
- (5) 4090 Route de Gardanne, Quartier Turin
13080 LUYNES
- (6) 39 Avenue de Paris
91410 DOURDAN

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de

Composiciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden un principio activo de la familia de las benzamidas así como por lo menos un promotor de absorción

Declar asimismoo que ced y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO

Organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia
LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constata que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

Domiciliada en Francia
Agnès BEDIN

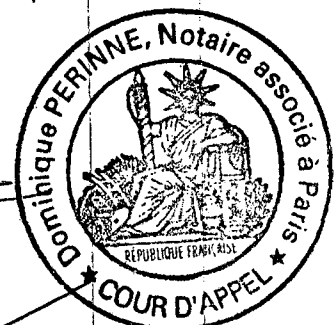
174, Avenue de France, 75013 Paris, Francia

Todos los derechos inherentes a dicha invencion y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

GILLET Gérard

JAUME Cécile

LEWIS Gareth



44

A los días del mes de

On this day of

19 , compareci personalmente ante mi, Notario Público,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

CONSULADO DE COLOMBIA

18 AVR. 2000

Nº 1500

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
Agnès BEDIN

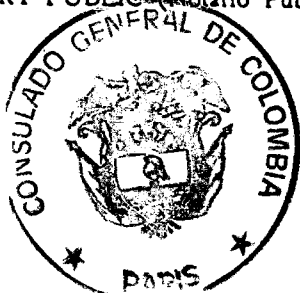
quien fue el señor
quien autoriza el presente documento, ~~quien~~ ^{doy fé de conocer y me consta que} ~~quien~~ ^{la persona} ~~quien~~ ^{descrita} ~~quien~~ ^{y firmante} ~~quien~~ ^{Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que} ~~quien~~ ^{el documento que precede declarando ante mi que} ~~quien~~ ^{acostumbra en sus actos oficiales.} ~~quien~~ ^{el mismo para los fines y propósitos que en él se} ~~quien~~ ^{El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el} ~~quien~~ ^{contenido del documento.}

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

VALOR US \$ 22

OTARY PUBLIC (Notario Público)



Alejandro Borda Rojas
ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

086/00

ERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de

On this day of

19 compareci personalmente ante mí, Notario Público,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

quien doy fé de conocer y me consta que

to me known, and known to me to be the person

la persona descrita y firmante

described in and who executed the foregoing document,

el documento que precede declarando ante mi que otor-

and duly acknowledged to me that

a el mismo para los propósitos que en él se

executed the same for the uses and purposes

xpresan.

therein expressed.

OTARY PUBLIC (Notario Público)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
ALCAJALADO
256818
2000 MAY - 31
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Sanofi Synthelabo
00-014725
92
94

TRADUCCION OFICIAL No. 091/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 06 DE MAYO DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de traspaso conferido en inglés y en español por **ANDRÉ Frédéric, CHARLIER Anne, DUFOUR Alain, GILLET Gérard, JAUME Cécile, LEWIS Gareth**, domiciliados respectivamente en 14bis, rue du clos de Massy, 92160 ANTONY; 5, avenue du General DIÉTRIE, 75007 PARIS; 4, rue Mollien, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT; 49, rue Eugène Oudiné, 75013 PARIS; 4090 route de Gardanne, Quartier Turin, 13080 LUYNES; 39, avenue de Paris, 91410 DOURDAN, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de "Composiciones farmacéuticas de administración oral que contienen una benzamida y al menos un promotor de absorción". Declaran asimismo ceder y transferir sin reserva ni limitación a la sociedad **SANOFI-SYNTHELABO**, sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en 174, Avenue de France, 75013, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención, y que la sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia. Firmas ilegibles de ANDRÉ Frédéric, CHARLIER Anne, DUFOUR Alain, GILLET Gérard y LEWIS Gareth.

Legalización de las firmas de ANDRÉ Frédéric, CHARLIER Anne, DUFOUR Alain, GILLET Gérard y LEWIS Gareth por Dominique Perinne, Notario en Paris (8), 4, rue de Berri. Firma ilegible del Notario. Sello: Dominique Perinne - Notario asociado en Paris - Corte de Apelación - República francesa.

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

091/00

95 93

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Agnès Bedin.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 03 de Abril del año 2000, bajo el No.023304 - República Francesa 010.

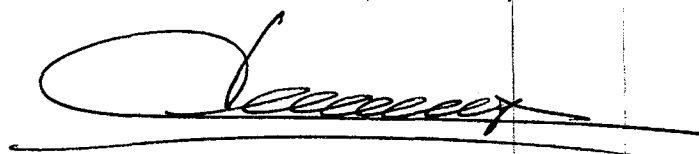
EN ESPAÑOL. Legalización de la firma de Agnès Bedin por el Consulado General de Colombia en Paris, el 18 de Abril del año 2000 bajo el No. 1499. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.\$22.00). Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 256879 del 03 de Mayo del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 091/00.
Traductor: Jean-Jacques Turpin.
Santafé de Bogotá, D.C., 06 de Mayo del año 2000.

Traducción Oficial No. 091/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANÇES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



46

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Jean T
160946
Tupps

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Mdgenia
2000 MAY -9 A 9:47

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

0 2 3 3 3 4

SYL 52750295 94

ASSIGNMENT

The undersigned

- (1) ANDRE Frédéric
- (2) CHARLIER Anne
- (3) DUFOUR Alain
- (4) GILLET Gérard
- (5) JAUME Cécile
- (6) LEWIS Gareth

Domiciled in

- (1) 14 bis rue du clos de Massy
92160 ANTONY
- (2) 5 avenue du Général Diétrie
75007 PARIS
- (3) 4 rue Mollien
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
- (4) 49 rue Eugène Oudiné
75013 PARIS
- (5) 4090 Route de Gardanne, Quartier Turin
13080 LUYNES
- (6) 39 Avenue de Paris
91410 DOURDAN

Hereby state under oath to be the sole and true inventor of

Pharmaceutical compositions for oral administration comprising a benzamide and at least one absorption promotor

State as well that they assign without reservation or limitation, in favor of SANOFI-SYNTHELABO

A corporation organized and existing under the laws of France

Domiciled in
174, Avenue de France
75013 Paris
France

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

ANDRE Frédéric X

CHARLIER Anne X

DUFOUR Alain X

MINISTRE
DES AFFAIRES
ÉTRANGÈRES
STE 5

-3 AVR 2000 PARIS CHAILLOT

- (1) ANDRÉ Frédéric
- (2) CHARLIER Anne
- (3) DUFOUR Alain
- (4) GILLET Gérard
- (5) JAUME Cécile
- (6) LEWIS Gareth

Domiciliado en

- (1) 14 bis rue du clos de Massy
92160 ANTONY
- (2) 5 avenue du Général Diétrie
75007 PARIS
- (3) 4 rue Mollier
92100 BOULOGNE BILLANCOURT
- (4) 49 rue Eugene Oudiné
75013 PARIS
- (5) 4090 Route de Gardanne, Quartier Turin
13080 LUYNES
- (6) 39 Avenue de Paris
91410 DOURDAN

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de

Composiciones farmacéuticas para la administración oral que comprenden un principio activo de la familia de las benzamidas así como por lo menos un promotor de absorción

Declar asimismoo que ced y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad

SANOFI-SYNTHELABO

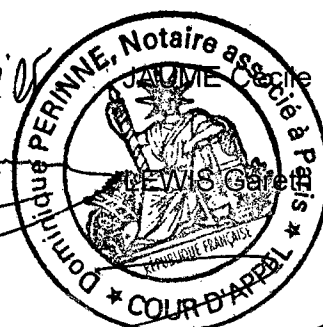
Organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia
LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constata que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française
Pour le Ministre et par délégation

Domiciliada en

174, Avenue de France
75013 Paris
Francia

Todos los derechos inherentes a dicha invencion y que la citatda sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

GILLET Gérard X



M. Dominique PERINNE,
Notaire à PARIS (8^e),
4 rue de Berri,
Certifie la signature
apposée ci contre
de M. CHARLIER et
M. ANDRE -
DUFOUR, GILLET et
LEWIS

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de

On this day of

de 19 , compareci personalmente ante mi,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público,

CONSULADO DE COLOMBIA

18 AVR. 2000

Nº 1499

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
Agnès BEDIN

que el señor

quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente

quien la fecha doy fe de conocer y me consta que

Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que

la el documento aparece como suyo y firmante que usa

acostumbra en sus actos oficiales.

el documento que precede, declarando ante mí que otor-

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el

el mismo para los fines y propósitos que en él se

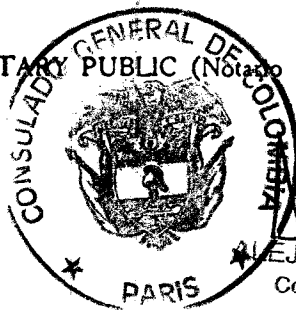
contenido del documento.

expresan

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE

VALOR US \$ 22 -

NOTARY PUBLIC (Notario Público)



ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

to me known and known to me to be the person

described in and who executed the foregoing document.

and duly acknowledged to me that

executed the same for the uses and purposes

therein expressed.

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

091/06

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de

On this day of

de 19 , compareci personalmente ante mí,

19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que

to me known, and known to me to be the person

la persona descrita y firmante

described in and who executed the foregoing document.

del documento que precede, declarando ante mí que otor-

and duly acknowledged to me that

ga el mismo para los fines y propósitos que en él se

executed the same for the uses and purposes

expresan.

therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 MAY -3
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
ALEJANDRO BORDA
256879
CUMPLIMIENTO DESEMPENAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

95
95

TRADUCCION OFICIAL No.235/99 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 8 DE OCTUBRE DE 1999 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/

33

CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

(Modelo K BIS)

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES
CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO
R.C.S.: PARIS B 395 030 844 - (1999B00375)

CERTIFICADO DADO EL
6 DE JULIO DE 1999

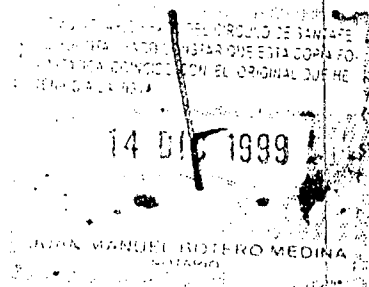
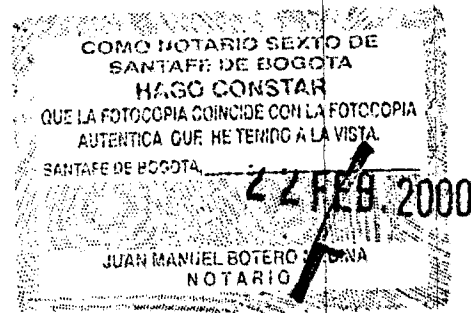
INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA

RAZON SOCIAL (DENOMINACION) - SIGLA
SANOFI-SYNTHELABO

FORMA JURIDICA
SOCIEDAD ANONIMA
CON UN CAPITAL DE 1. 461.174.016 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE SOCIAL
174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

DURACION DE LA SOCIEDAD
HASTA EL 18 DE MAYO DE 2093
FECHA DE CIERRE DEL ESTADO DE CUENTAS: 31 DE DICIEMBRE



CONSTITUCIÓN:

INSCRIPCIÓN DEL ACTA: 17 DE MAYO DE 1994 NÚMERO 011745 EN EL
SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE NANTERRE

PUBLICACION: PERIÓDICO "LA GAZETTE DU PALAIS" DEL 12 DE MAYO
DE 1994.

ADMINISTRACIÓN

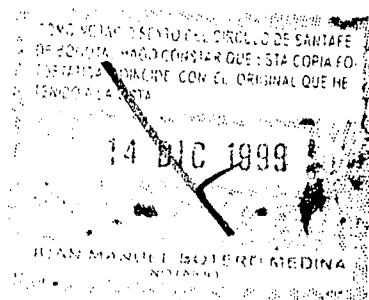
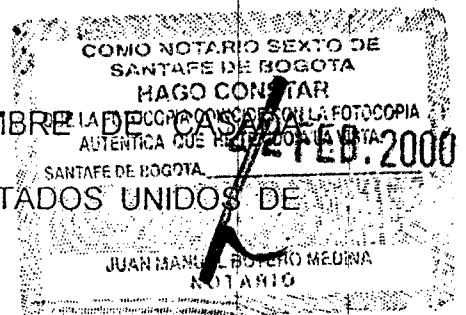
PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA - SEÑOR DEHECQ JEAN-FRANÇOIS
NACIDO EL 1 DE ENERO DE 1940 EN NANTES 44000 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
28, RUE ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTOR GENERAL Y ADMINISTRADOR - SEÑOR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NACIDO EL 4 DE JULIO DE 1941 EN RABAT - MARRUECOS
NACIONALIDAD FRANCESA
DOMICILIADO EN 17, AVENUE DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - L'OREAL
14, RUE ROYALE 75008 PARIS
NO. R.C.S. PARIS B632012100
REPRESENTADA POR
SEÑOR CHOUQUARI GERARD GEORGES
NACIDO EL 7 DE JUNIO 1932 EN PARIS 75015 SECTOR 15 FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
58, BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR BARBIER DE LA SERRE RENÉ PAUL
NACIDO EL 3 DE JULIO DE 1940 EN LANCIEUX 22770 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑORA MOREAU DE BONREPOS NOMBRE DE CASADO
BAINVILLE BERNADETTE CLEMENCE
NACIDO EL 17 DE ENERO DE 1951 EN WASHINGTON ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS



ADMINISTRADOR - SEÑOR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NACIDO EL 12 DE ABRIL DE 1936 EN BOULOGNE BILLANCOURT 92100 -
FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRADOR - ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2, PLACE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 - 92400 COURBEVOIE
NO. R.C.S. NANTERRE B552120784
REPRESENTADA POR
SEÑOR LEON JEAN PAUL EMMANUEL
NACIDO EL 27 DE JULIO DE 1937 EN PARIS 75016 SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

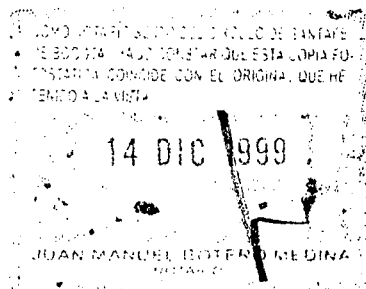
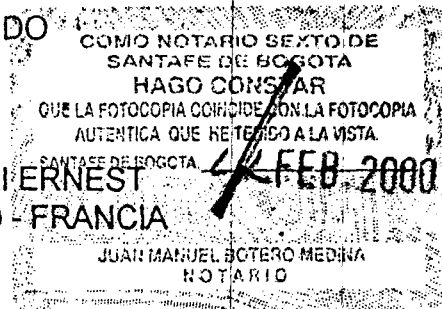
ADMINISTRADOR - SEÑOR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NACIDO EL 24 DE OCTUBRE DE 1932 EN PARIS 75016 - SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, RUE VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NACIDO EL 2 DE MARZO DE 1945 EN CHARENTON LE PONT 94220 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
9, RUE DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JOLY PIERRE ALBERT
NACIDO EL 2 DE ENERO DE 1930 EN PARIS 75009 - SECTOR 9 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
27, RUE CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NACIDO EL 17 DE MARZO DE 1946 EN WALLASEY REINO UNIDO
NACIONALIDAD REINO UNIDO
14, RUE ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NACIDO EL 5 DE SEPTIEMBRE DE 1948 EN MULHOUSE 68100 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
12, RUE PAUL VALERY 75116 PARIS



REVISOR FISCAL TITULAR - ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

REVISOR FISCAL TITULAR - BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
No. RCS PARIS B672006483

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR PERRIN BRUNO
NACIDO EL 3 DE DICIEMBRE DE 1955, EN NUEVA YORK - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
100, RUE RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR DENIZEAU JACQUES
NACIDO EL 23 DE OCTUBRE DE 1949 EN ANGERS - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS

INFORMACIÓN RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA SOCIEDAD:

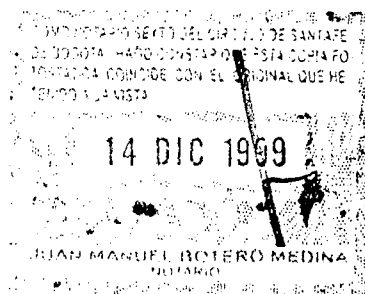
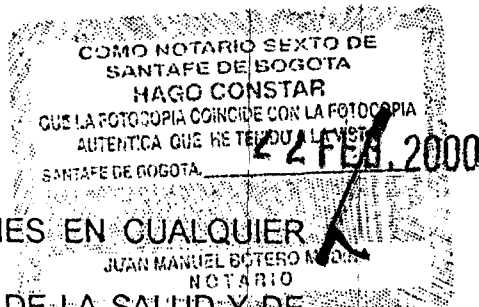
DICHA SOCIEDAD YA CONSTITUIDA TRASLADA SU SEDE DEL 2, PLACE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE A PARTIR DEL 18 DE DICIEMBRE DE 1998
ANTIGUO NO. DE R.C.S. 94B02598

ORIGEN DEL FONDO

CREACION DE UN FONDO DE COMERCIO

ACTIVIDAD:

ACTIVIDAD DE TOMAS DE INTERESES Y PARTICIPACIONES EN CUALQUIER EMPRESA O COMPAÑÍA ESPECIALMENTE EN EL SECTOR DE LA SALUD Y DE LA QUÍMICA ELABORADA, DE LA TERAPEÚTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICIÓN Y BIOINDUSTRIAS.



DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

FECHA DE INICIO DE EXPLOTACIÓN

11 DE MAYO DE 1994

MODO DE EXPLOTACIÓN

EXPLOTACIÓN DIRECTA

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO DE 1999.

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 81033

LA SOCIEDAD NO CONSERVA NINGUNA ACTIVIDAD EN SU ANTIGUA SEDE.

FECHA: 16 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 16154

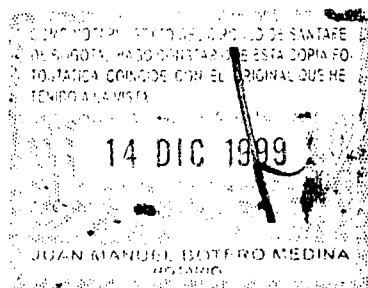
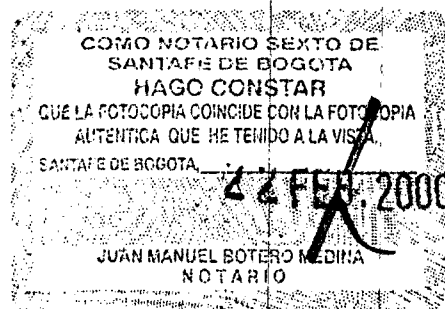
SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN:

SANOFI; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 174 AVENUE

DE FRANCE 75013 PARIS; R.C.S. 732 059 332 R.C.S. PARIS

FECHA: 29 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 18854



SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN:
SYNTHELABO; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 22
AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON; R.C.S. NANTERRE B 572 140
945.

CERTIFICADO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 4 PÁGINAS.

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

DERECHOS DE SECRETARIADO (DECRETO 86.1098 DEL 10 DE OCTUBRE DE 1986):

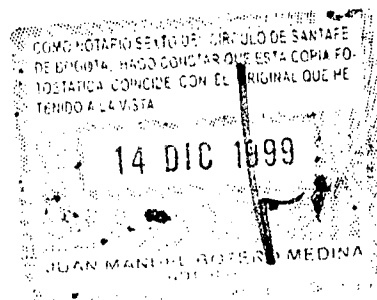
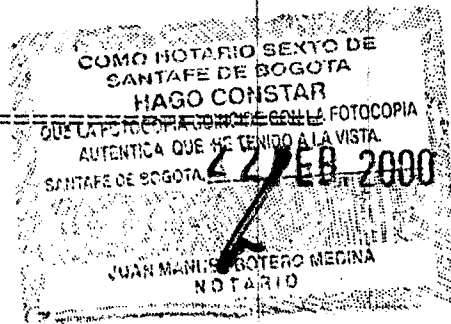
SIN IMPUESTOS : 13.20 F.

IVA: 20.60% 2.72.F. O SEA IMPUESTOS INCLUIDOS : 15.92 F.

CUALQUIER REPRODUCCION DEL PRESENTE CERTIFICADO, AÚN CERTIFICADA NO
TIENE VALIDEZ ALGUNA.

CERTIFICADO DADO EN PAPEL SELLADO DEL SECRETARIADO DE TRIBUNAL DE
COMERCIO - REPUBLICA FRANCESA.

FIN DEL CERTIFICADO



SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 1

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS DENTRO DE LA INCUMBENCIA
DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

32/34 RUE MARBOEUF 75008 PARIS

ACTIVIDAD: EJERCICIO DE CUALQUIER ACTIVIDAD DE ASESORIA Y GESTIÓN
EN EL SECTOR DE LA SALUD Y PRODUCTOS COSMÉTICOS.

INICIO DE EXPLOTACION: 18 DE MAYO DE 1999

ORIGEN DEL FONDO DE COMERCIO: ADQUIRIDO MEDIANTE FUSIÓN

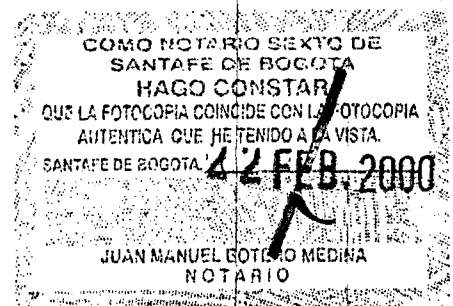
ANTIGUO PROPIETARIO: SANOFI

NO. R.C.S. B732059332

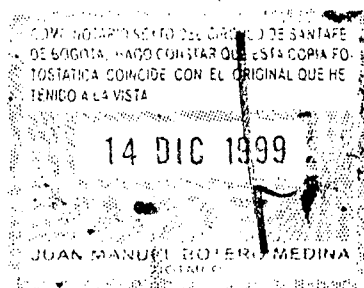
MODO DE EXPLOTACION: EXPLOTACIÓN DIRECTA

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 1 PAGINA

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL



===== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PAGINA =====



SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 2

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA INCUMBENCIA
DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DE REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

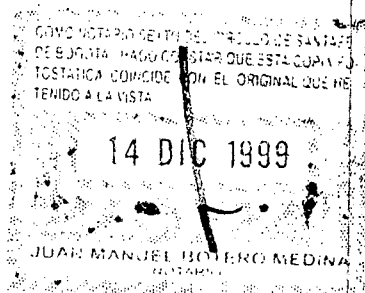
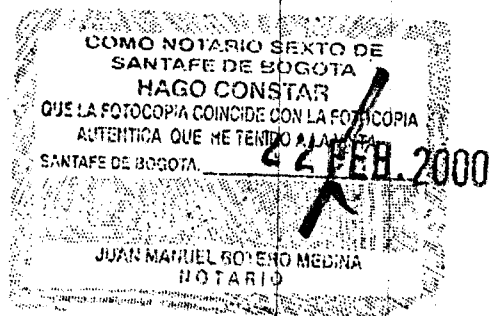
9201 NANTERRE

NÚMERO DE GESTIÓN 99B03037

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN UNA PAGINA.

FIRMA DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

===== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PÁGINA =====



103
105

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 12 de Agosto de 1999, bajo el No.044269 - República Francesa 010.

EN ESPAÑOL: Legalización de la firma de Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY por el Consulado General de Colombia en Paris, el 20 de Septiembre de 1999 bajo el No.3864. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.\$22.00). Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro Borda Rojas.

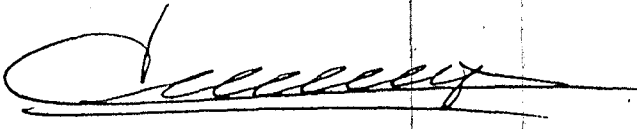
Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 198047 del 7 de Octubre de 1999. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No.235/99.
Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Traducción Oficial No. 235/99
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de Octubre de 1999.



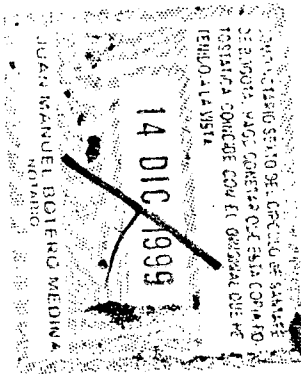
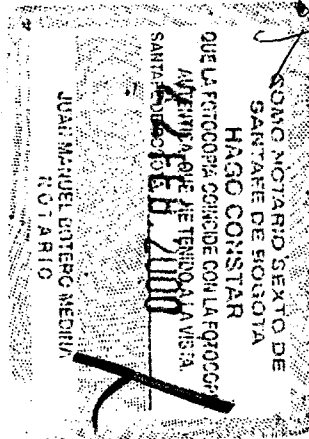
COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, 42 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Scant
400844

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 12 11:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
PANTAFEE DE BOGOTÁ D.C.

U
6

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/

33

EXTRAIT KBIS

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 06 JUILLET 1999

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.461.174.016 EUR

ADRESSE DU SIEGE :
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION :

DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU
TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR
LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTEUR GENERAL ET ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD
LUCIEN

NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROCCO
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR L'OREAL

14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR

MONSIEUR CHOURAQUI GERARD GEORGES NE(E) LE 07 06 1932 A PARIS

COPIA NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 14 FEB 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

PAGE 01

COPIA NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

105
107

75015 ARRONDISSEMENT 15 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
DEMEURANT 58 BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MADAME MOREAU DE BONREPOS EPOUSE BAINVILLE BERNADETTE
CLEMENCE
NE(E) LE 17 JANVIER 1951 COMMUNE DE NAISSANCE WASHINGTON PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
26 R DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES Gobelins 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

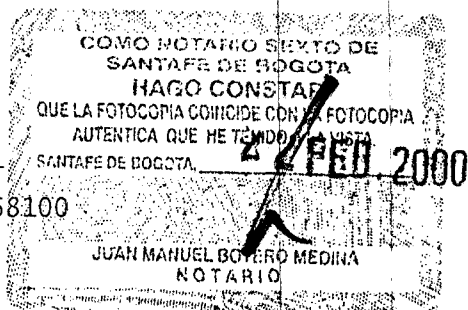
ADMINISTRATEUR MONSIEUR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NE(E) LE 02 MARS 1945 COMMUNE DE NAISSANCE CHARENTON LE PONT 94220
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
9 R DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JOLY PIERRE ALBERT
NE(E) LE 02 JANVIER 1930 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75009
ARRONDISSEMENT 09 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
27 R CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

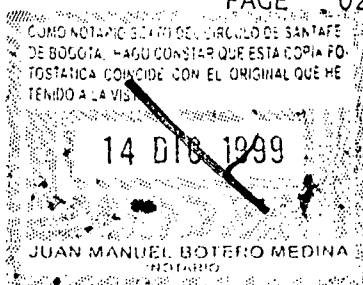
ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
12 R PAUL VALERY 75116 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX



PAGE 02



COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR DENIZEAU JACQUES
NE(E) LE 23 OCTOBRE 1949 COMMUNE DE NAISSANCE ANGERS PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES -

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT : 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033

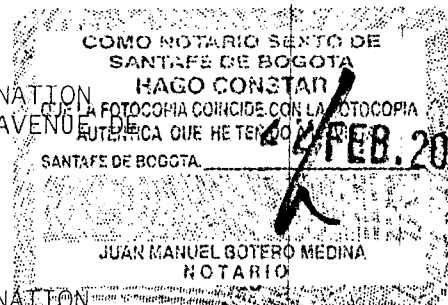
LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE
FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE
GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945



EXTRAIT DELIVRE A PARIS

LE 07 JUILLET 1999 SUR 04

PAGES

LE GREFFIER ,

DROITS DE GREFFE (DECRET 86.1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 13,20 F

T.V.A. 20,60% : 2,72 F -SOIT TTC 15,92 F
TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.

===== FIN DE L'EXTRAIT (SAUF ANNEXE) =====

PAGE 04

Traducción Oficial No. 235/99
JEAN + JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Le Ministre des Affaires Etrangères
certifie que le présent acte public
est établi dans les formes prévues
par la loi française.
Pour le Ministre et par délégation.

CONSULADO DE COLOMBIA

7 0 SEP. 1999

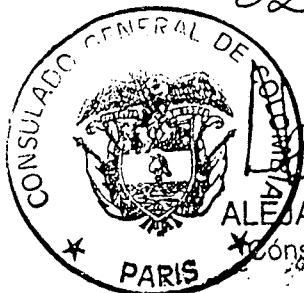
N° 3864

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA

que el señor SAINT-ELIE TOLASSY
quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente
en la fecha allí expresada, las funciones de Delegado del
Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que
en el documento aparecen como suyos son los que usa
acostumbra en sus actos oficiales.

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

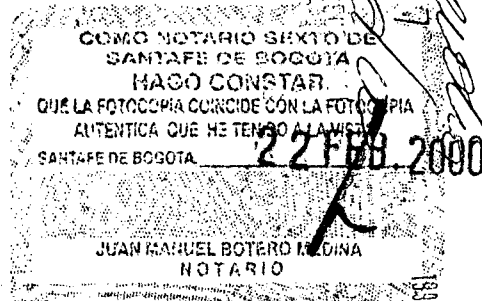
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US \$ 22



ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia



Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

5
GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

108
TMO
REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 1

LISTE DES ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

EN DATE DU : 18 MAI 1994

NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

32/34 R MARBEUF 75008 PARIS

ACTIVITE : EXERCICE DE TOUTE ACTIVITES DE CONSEIL ET DE GESTION DANS
LE SECTEUR DE LA SANTE ET DES COSMETIQUES

DEBUT D'EXPLOITATION : 18 MAI 1999

ORIGINE DU FONDS DE COMMERCE : ACQUIS PAR FUSION

ANCIEN PROPRIETAIRE : SANOFI

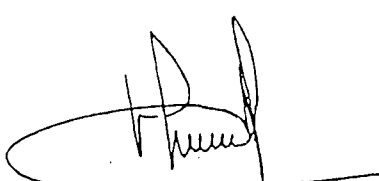
NO RCS B732059332

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

ANNEXE DELIVREE A PARIS

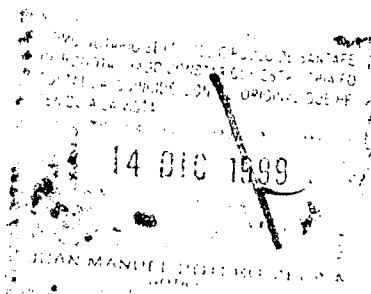
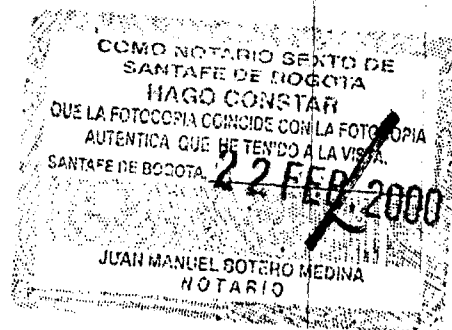
LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE

LE GREFFIER ,



===== FIN DE L'ANNEXE =====

ANNEXE PAGE 01



6
GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANNEXE - 2

LISTE DES ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

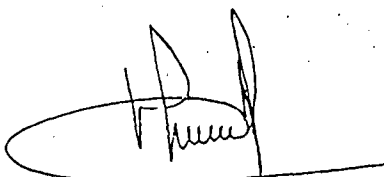
IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE
NUMERO DE GESTION 99B03037

ANNEXE DELIVREE A PARIS

LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,



FIN DE L'ANNEXE

ANNEXE PAGE 01

